

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmakologie a toxikologie

Studentka: Kateřina Novotná

Školitelka: doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

Název diplomové práce: Interakce gilteritinibu s transportéry OCT1 a OCT2; vztah ke konvenční terapii akutní myeloidní leukémie.

Gilteritinib se řadí mezi relativně nově schválená léčiva ze skupiny FLT3 inhibitorů a je využíván primárně v léčbě relapsu či refrakterní akutní myeloidní leukémie a prokázanou mutací FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) receptoru. V rámci této diplomové práce byla zkoumána jeho schopnost interagovat s SCL membránovými transportními proteiny, konkrétně s transportéry OCT1 a OCT2, které zajišťují přenos endogenních látek a léčiv do buněk orgánů klíčových pro eliminaci (játra, ledviny), ale také do nádorových buněk. Na základě toho jsme chtěli otestovat potenciální interakci gilteritinibu s léčivy standardně využívanými v terapii AML (daunorubicin a mitoxantron).

První jsme provedli akumulaci studii na MDCKII buněčné linii transfekované pro expresi OCT1 a OCT2, abychom vyhodnotili, zda je gilteritinib je možným inhibitorem těchto transportérů a bude tak mít vliv na rozdílnou míru akumulace daunorubicinu a mitoxantronu. Následně byla provedena studie transportu gilteritinibu přes monovrstvu MDCKII-OCT1 a MDCKII-OCT2 buněk v porovnání s MDCKII kontrolními buňkami k otestování gilteritinibu jako možného substrátu OCT transportérů.

Ze získaných dat vyplývá, že gilteritinib má schopnost inhibovat transport daunorubicinu zprostředkovaný skrze OCT1 v MDCKII-OCT1 buněčné linii. Tento efekt nebyl zaznamenán ani u kontrolní buněčné linie, ani u MDCKII-OCT2 buněk. Dále jsme sledovali bazolaterálně-apikální transport gilteritinibu přes monovrstvu MDCKII-OCT1 a MDCKII-OCT2 buněk v porovnání s MDCKII kontrolní linií buněk. V přítomnosti inhibitoru došlo obou buněčných linií ke snížení transportu gilteritinibu na úroveň MDCKII kontrolních buněk, což naznačuje, že gilteritinib je substrátem obou studovaných OCT transportérů.

Výsledky této práce naznačují, že gilteritinib má sklon k interakcím na bázi OCT1 zprostředkovaného transportu, což může zapříčinit farmakokinetické interakce s jinými léčivy. To vede k hypotéze, že by mohlo při kombinované terapii AML pomocí daunorubicinu a gilteritinibu dojít ke snížení dostupnosti léčiv pro leukemické buňky, a tím ke snížení účinku terapie. Tato hypotéza by měla být dále ověřena.