

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Bc. Lenka Hudáčová

Školitel: Prof. Ing. Vladimír Wsól, Ph.D.

Názov diplomové práce: Vliv inhibice bosutinibu, neratinibu a ibrutinibu na aktivitu vybraných reductaz z nadrodiny AKR a SDR

Antracyklínové antibiotiká (ANT) patria do skupiny antineoplastických liekov. Radíme k nim daunorubicin (DAUN), ktorý sa používa k liečbe akútnej leukémie. Enzýmy nadrodín aldo-ketoreduktáz (AKR) a reduktáz/dehydrogenáz s krátkym reťazcom (SDR) redukovujú DAUN na príslušný C-13 alkohol daunorubicinol (DAUNOL), ktorý má vyššiu kardiotoxickú, menšiu antineoplastickú aktivitu a podieľa sa tak na vzniku antracyklínovej rezistencie.

Hlavným cieľom predkladanej diplomovej práce bolo stanoviť potenciálne inhibičné účinky bosutinibu, neratinibu a ibrutinibu na aktivitu enzýmov z nadrodín SDR a AKR.

K stanoveniu špecifickej aktivity enzýmov a inhibičných účinkov sme využili systém ultra vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (UHPLC), v ktorom sme stanovili produkt *in vitro* enzýmovej reakcie (DAUNOL). K stanoveniu cytotoxických účinkov DAUN a ibrutinibu na bunkové línie HCT 116 sme použili MTT test.

In vitro nameraná špecifická aktivita rekombinantných enzýmov klesala v poradí CBR1 > AKR1C3 > AKR1B1 > AKR1A1 > AKR7A2 > AKR1B10 > AKR1C1 > AKR1C2 > AKR1C4 > CBR3. Najefektívnejším inhibítorom bol ibrutinib, ktorý najintenzívnejšie inhiboval enzým AKR1C3 ($K_i = 2,1 \mu\text{M}$, nekompetitívny typ inhibície; $\text{IC}_{50} = 1,5 \mu\text{M}$). V experimentoch na bunkových líniiach HCT116 kombinácia DAUN a ibrutinibu znížila viabilitu buniek nadmerne exprimujúcich AKR1C3.

Z výsledkov vyplýva, že kombinácia DAUN a ibrutinibu má potenciál zvýšiť terapeutický účinok a bezpečnosť ANT inhibíciou enzýmu AKR1C3.