

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Bc. Jaroslav Milan

Školitel: prof. Ing. Vladimír Wsól, PhD.

Konzultant: RNDr. Eva Novotná, PhD.

Názov diplomovej práce: Vliv inhibice midostaurinu, vistusertibu a talazoparibu na aktivitu vybraných reduktas z nadrodiny AKR a SDR.

Klíčové slová: reduktázy, AKR, inhibitory, midostaurín, vistusertib, talazoparib, antracyklíny, KG1a

Mnohočetná lieková rezistencia je už mnoho rokov stále veľkým problémom pri terapii nádorových ochorení. Antracyklínové antibiotiká sú využívané v terapií s vysokou účinnosťou, ale spomínaná rezistencia a závažné nežiadúce účinky niekedy zabraňujú ich používaniu a vedú k zlyhaniu terapie. Jedným z najzávažnejších nežiadúcich účinkov je kardiotoxicita. Podľa starších teórií bol vznik kardiotoxicity založený na vznikajúcich reaktívnych formách kyslíka (ROS). Mnohokrát bol potvrdený negatívny účinok ROS na bunky srdcového svalu, avšak dnešné poznatky otvárajú aj iné, komplexnejšie mechanizmy jej vzniku.

Predmetom tejto práce bolo štúdium enzýmov, ktoré metabolizujú antracyklíny, konkrétne daunorubicín. Vznikajúce metabolity majú nižšiu účinnosť a vyššiu toxicitu a môžu byť jednou z príčin zlyhania terapie a už spomenutej kardiotoxicity.

V našej práci sme použili 3 inhibitory, midostaurín, vistusertib, talazoparib a testovali sme ich inhibičný vplyv na enzýmy AKR1A1, AKR1B10, AKR1C3, AKR7A2, CBR1, ktoré redukujú daunorubicín. Podľa našich zistení, je najviac inhibovaný enzým AKR1C3 a to zo všetkými inhibítormi. Z vybraných inhibítorov je pre neho najúčinnější midostaurín (93 % pri 50 μ M). Inhibícia enzýmu AKR1B10 bola najviac účinná s vistusertibom (38 % pri 50 μ M). Zvyšné inhibitory ho inhibovali len do 18 % pri 50 μ M. Podobne na tom bol aj AKR1A1 a najúčinnější bol midostaurín (28 % pri 50 μ M). Najmenšiu mieru inhibície vykazoval AKR7A2 s maximálnou

inhibíciou 27 % pri vistusertibe. Ostatné inhibítory neboli pre AKR7A2 účinné. Pre CBR1 sa nám vysoko účinný inhibítor nepodarilo nájsť, ale najlepšie ho inhiboval vistusertib (52 % pri 50 μ M).

Na in vitro experimenty sme naviazali ex vivo experimentom s enzýmom AKR1C3 exprimovaným na bunkovej línii KG1a a midostaurínom. Experimentom sme potvrdili vyšší cytotoxický efekt daunorubicínu v kombinácií s midostaurínom.