

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Alexandra Pěčková

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

Název diplomové práce: Vliv inhibice enasidenibu, quizartinibu a glasdegibu na aktivitu vybraných reduktas z nadrodiny AKR a SDR

Akutní myeloidní leukemie je nejčastější nádorové onemocnění dospělé populace. Léčba je závislá na mnoha faktorech, kdy velkou roli hraje účinnost cytostatické léčby antracyklinovými antibiotiky. Na antracykliny často vzniká rezistence komplikující terapii. Na jejím vzniku a podpoře nádorového bujení se podílí karbonyl redukující enzymy.

Karbonyl redukující enzymy jsou NAD(P)H-dependentní oxidoreduktasy redukující antracykliny na příslušné alkoholy, které mají nejen nižší toxicitu na nádorové buňky, ale mohou i poškozovat srdeční tkáň. Tyto enzymy také napomáhají diferenciaci a proliferaci nádorových buněk a zvyšují agresivitu nádoru.

Předmětem této diplomové práce bylo studium inhibitorů karbonyl redukujících enzymů z nadrodin aldo-ketoreduktas a dehydrogenas/reduktas s krátkým řetězcem redukujících daunorubicin na méně účinný metabolit daunorubicinol. Byly použity tři inhibitory: enasidenib, glasdegib a quizartinib. Nejvyšší inhibiční potenciál prokázal enasidenib vůči enzymu AKR1C3 s hodnotou inhibice 97,0 % pro 50 μM koncentraci. Další 2 inhibitory vykazovaly signifikantně nižší inhibiční potenciál, takže pro detailnější studie byl vybrán pouze enasidenib. Byla pro něj stanovena hodnota IC_{50} , inhibiční konstanta (K_i) a určen typ inhibice. IC_{50} vyšlo v rozmezí 0,88–1,19 μM a hodnota K_i vyšla $0,44 \pm 0,03 \mu\text{M}$. Enasidenib působí vůči daunorubicinu jako kompetitivní inhibitor.

Z výsledků vyplývá, že použití enasidenibu v kombinaci s daunorubicinem v terapii akutní myeloidní leukemie by mohlo zvýšit terapeutickou účinnost léčby a snížit nežádoucí účinky.