

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Katedra biochemických věd

Kandidát: Kamila Krtilová

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

Název diplomové práce: Vliv inhibice tepotinibu, entrektinibu a sapanisertibu na aktivitu vybraných reduktas z nadrodiny AKR.

V České republice je znatelný zvyšující se trend rozvoje plicního karcinomu. Toto tvrzení koresponduje s faktem, že je karcinom plic celosvětově nejčastějším typem nádorového onemocnění.

Karbonyl redukující enzymy se vyskytují v různých tkáních, kde jsou zodpovědné za rozvoj mnoha onemocnění, zánětů, nádorů a nádorové rezistence. Tyto NAD(P)H-dependentní oxidoreduktázy způsobují redukci karbonylových sloučenin na příslušné alkoholy a snižují tak toxicitu léčiva pro nádorové buňky. V neposlední řadě jsou tyto enzymy zodpovědné za proliferaci a diferenciaci nádorových buněk a zvýšenou agresivitu nádoru.

Předmětem této práce bylo studium inhibičního vlivu vybraných inhibitorů cyklin-dependentních kináz (CDKi) na aktivitu aldo-ketoreduktáz (AKR). Tyto inhibitory však neinhibují pouze předpokládané CDK, ale prokázaly také schopnost inhibice efluxních transportérů a inhibují i karbonyl redukující enzymy.

Inhibiční efekt tepotinibu, entrektinibu a sapanisertibu byl stanoven za použití UHPLC analýzy. Největší inhibiční potenciál vůči enzymu AKR1C3 prokázal 50  $\mu\text{M}$  tepotinib, který enzym inhiboval ze 70,57 %, a proto byl vybrán pro další testování. Pro tepotinib byla stanovena  $IC_{50}$ ,  $K_i$  a typ inhibice. Hodnota  $IC_{50}$  pro tepotinib je v rozmezí 8,45 -12,20  $\mu\text{M}$  a hodnota inhibiční konstanty ( $K_i$ ) je 4,38  $\pm$  0,65  $\mu\text{M}$ . Měřením bylo zjištěno, že se tepotinib chová jako kompetitivní inhibitor.

Dá se předpokládat, že použitím kombinované terapie, která bude obsahovat cytostatikum a inhibitor CDK, dojde ke zvýšení úspěšnosti léčby a snížení výskytu nežádoucích účinků konvenční terapie.