

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Petra Lakomá

Školitel: RNDr. Eva Novotná, Ph.D.

Název diplomové práce: Vliv alisertibu a brigatinibu na aktivitu vybraných lidských karbonylredukujících enzymů

Klíčová slova: alisertib, brigatinib, daunorubicin, inhibice, karbonylredukující enzymy

Proteinkinasy představují skupinu enzymů, jejichž hlavní funkcí je přenos fosfátové skupiny ATP na proteinový substrát, tj. fosforylace. Jedná se o jednu z nejčastějších posttranslačních modifikací proteinů, která je úzce spjata s regulací intracelulárních procesů a s buněčnou signalizací. Abnormální exprese proteinkinas je často spojována s rozvojem nádorových onemocnění. Inhibice těchto proteinkinas může zabránit proliferaci nádorových buněk a indukovat jejich buněčnou smrt.

Hlavním cílem této diplomové práce bylo stanovení inhibičního potenciálu proteinkinasových inhibitorů, alisertibu a brigatinibu, vůči karbonylredukujícím enzymům. Zvýšená exprese karbonylredukujících enzymů v buňkách nádoru může vést k rezistenci na léčivo a selhání chemoterapeutické léčby. V případě antracyklinového chemoterapeutika daunorubicinu dochází prostřednictvím karbonylredukujících enzymů k redukci karbonylu na uhlíku C-13 za vzniku primárního metabolitu daunorubicinolu, který má nižší cytotoxický účinek, a navíc vykazuje vyšší kardiotoxicitu. Snaha o překonání rezistence nádorových buněk na daunorubicin a snížení jeho kardiotoxického působení vede k hledání inhibitorů karbonylredukujících enzymů.

Porovnáním specifické aktivity karbonylredukujících enzymů, které jsou schopny metabolizace daunorubicinu na daunorubicinol, bylo zjištěno, že nejvyšší aktivity dosahuje enzym CBR1. U ostatních enzymů pak specifická aktivita klesala v pořadí AKR1C3, AKR1A1, AKR1B10, AKR7A2 a AKR1B1. Tyto aktivní enzymy jsme následně testovali s potenciálními inhibitory alisertibem a brigatinibem. Alisertib v koncentraci 50 μ M snížil aktivitu enzymů AKR1C3 na 14,24 % a AKR1B10 na 44,30 %. U alisertibu jsme stanovili hodnotu IC_{50} a K_i pro AKR1C3.