

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Mgr. Katharina Zenkerová

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

Název rigorózní práce: Vliv evobrutinibu na rezistenci nádorových buněk k daunorubicinu způsobenou enzymy redukujícími karbonylové skupiny

Již po desítky let patří anthracykliny (ANT) do první linie léčiv proti mnoha druhům rakoviny, včetně akutní myeloidní leukémie. Tato chemoterapeutika cílí na topoisomerasy II, jsou schopny zabránit syntéze DNA a RNA za pomoci interkalace a indukují apoptózu tvorbou reaktivních forem kyslíku. Stejně jako u mnoha jiných chemoterapeutik jejich použití přináší řadu nežádoucích účinků, zejména kardiotoxicitu a rozvoj rezistence. Za kardiotoxicitu je zodpovědný hydroxylový metabolit ANT vznikající redukcí karbonylové skupiny v poloze 13. Tento metabolit je také mnohem méně cytotoxický, nadměrnou metabolizací ANT tak získávají rakovinné buňky odolnost vůči jejich účinkům. Redukce ANT se účastní NADPH dependentní karbonyl redukující enzymy (CRE), především z nadrodin aldo-keto reduktas a dehydrogenas/reduktas s krátkým řetězcem. Tyto enzymy jsou často nadměrně exprimované v rakovinných buňkách a mohly by tak být vhodným cílem budoucích moderních chemoterapeutik. Inhibiční vlastnosti k CRE byly zjištěny také u zástupců inhibitorů cyklin-dependentních kinas, fosfoinositid-3-kinas, poly(ADP ribóza) polymeras a Brutonových tyrosinkinaz (BTK). V návaznosti na tyto objevy byly v rámci této rigorózní práce testovány účinky BTK inhibitoru evobrutinibu (Evo) na vybrané CRE *in vitro*. Vybrané enzymy byly inkubovány se substrátem daunorubicinem a s inhibitorem Evo. Za využití UHPLC a programu GraphPad byly vyselektovány enzymy, nejvíce inhibované Evo a určeny jejich hodnoty  $IC_{50}$ . U nejsilněji inhibovaného enzymu (AKR1C3) byla určena také hodnota  $K_i$ , typ inhibice a typ vazby na enzym. Evo je nový zástupce inhibitorů BTK inhibující nekompetitivně zejména enzym AKR1C3 ( $IC_{50}$ = 1,721  $\mu$ M;  $K_i$ = 1,81  $\mu$ M), znemožňující tak redukci daunorubicinu na jeho kardiotoxický a méně účinný metabolit

daunorubicinol. AKR1C3 je jedním z hlavních enzymů metabolizujících ANT a jeho inhibice by mohla být klíčem k řešení problému spojených s užíváním ANT.