

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

ve spolupráci s Centrem biomedicínského výzkumu FN HK

Autorka: Sara Merdita

Školitel: doc. PharmDr. Jaroslav Roh, PhD.

Konzultanti: PharmDr. Lukáš Górecki, PhD.; doc. PharmDr. Jan Korábečný, PhD.

Název diplomové práce: Syntéza inhibitorů proteinových kináz využitelných v terapii nádorových onemocnění

Zhoubné nádory jsou jednou z hlavních příčin úmrtí po celém světě, což motivuje výzkumníky vyvinout léčbu, která selektivně cílí na nádorové buňky a zároveň ušetří zdravé buňky. Hlavní celkovou strategií je využít rysy specifické pro nádory. Ty jsou reprezentovány například nestabilitou genomové integrity a narušenou schopností opravy poškozené DNA (anglicky DDR). DDR se skládá z kaskád kináz a dalších proteinů a poslů, z nichž jsme se soustředili na syntetickou letální interakci mezi kinázami ATM (ataxia-telangiectasia mutated) a ATR (ATM and Rad3 related). Tyto dvě kinázy jsou předními hnacími silami v DDR, kde u nádorů má ATM tendenci být mutována, tedy dysfunkční, a tudíž životaschopnost buněk zbývá na ATR. Inhibice ATR je z toho důvodu zvláště atraktivní strategií pro eliminaci nádorových buněk, aniž by přitom byly zasaženy buňky zdravé. Čtyři inhibitory ATR již vstoupily do klinických studií jako protinádorové látky – VX-970, VX-803, BAY1895344 a AZD6738. Na základě jejich společných strukturních vlastností a několika specifíků, především kandidátního léčiva VX-870 a jeho vývojového prekurzoru VE-821, jsme navrhli a připravili 15 nových molekul založených na 7-azaindolovém a 2,7-diazaindolovém jádru. Jejich cytotoxicita byla stanovena proti devíti rakovinným a jedné zdravé buněčné linii, kdy v monoterapeutickém režimu několik sloučenin vykazovalo významnou inhibici proliferace nádorových buněk včetně buněčné linie primárního glioblastomu. Aktivita u kombinačního režimu s cisplatinou nebo temozolomidem byla především aditivního charakteru.