

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Bc. Kateřina Tučková

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

Konzultant: Mgr. Lenka Laštovičková, Ph.D.

Název diplomové práce: Využití vybraných inhibitorů k překonání anthracyklinové rezistence v terapii nádorových onemocnění (in vitro studie)

Výskyt rezistence na cytostatika je závažným problémem v léčbě onkologických pacientů, který výrazně ztěžuje šanci na jejich rekonvalescenci. Jednou z příčin vzniku rezistence je zvýšená exprese karbonyl redukujících enzymů v nádorových buňkách. Tyto enzymy dokáží redukovat cytostatika ze skupiny antracyklinů na jejich méně účinné deriváty a výrazně tak snižovat jejich účinek. Inhibitory karbonyl redukujících enzymů by proto mohly zvýšit účinek podávaných antracyklinů. Cílem je najít inhibitor s vysokou inhibiční aktivitou a zároveň nízkými vedlejšími účinky.

V této diplomové práci byly testovány inhibitory asciminib, tucatinib, sotorasib a umbralisib hydrochlorid vůči karbonyl redukujícím enzymům z nadrodiny aldo-ketoreduktas (AKR1C3, 1A1, 1B1, 1B10) a dehydrogenas/reduktas s krátkým řetězcem (CBR1) za použití cytostatika daunorubicinu.

Největší inhibiční potenciál byl pozorován u asciminibu a enzymu AKR1C3, proto se pro získání dalších kinetických parametrů pracovalo pouze s tímto inhibitorem. Inhibice zde dosahovala při 10 μM koncentraci inhibitoru 38,9 % a při 50 μM koncentraci inhibitoru 70,7 %. Hodnota IC_{50} byla experimentálně stanovena na $17,4 \pm 2,0 \mu\text{M}$ a hodnota K_i $16,25 \pm 0,7 \mu\text{M}$. Asciminib působí jako nekompetitivní inhibitor. Tento inhibitor byl v roce 2021 schválen společností FDA pro léčbu chronické myeloidní leukémie.