

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Melodie Haddad

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

Konzultant: Anselm Morell García, Ph.D.

Název diplomové práce:

POTENCIÁL INHIBICE ALDO-KETO REDUKTÁZY 1C3 JAKO NECÍLENÉHO ÚČINKU INHIBITORU ISOCITRÁT DEHYDROGENÁZY 2 ENASIDENIBU U LEUKÉMIE

Akutní myeloidní leukémie (AML) zahrnuje nadměrnou proliferaci klonálních myeloidních blastů. Studuje se několik léků zaměřených na mutace AML, přičemž enasidenib (ENA) je prvním selektivním inhibítorem mutací izocitrát dehydrogenázy 2 (IDH2) schváleným úřadem FDA. Současná multicentrická klinická studie ukázala povzbudivé výsledky kombinace ENA se standardní intenzivní indukční léčbou, včetně daunorubicinu (Daun). Expres transportérů ABC (ATP-binding cassette) a aldo-keto reductázy 1, člena C3 (AKR1C3) v buňkách AML však může vést k extruzi a hydroxylaci Daunu, což snižuje jeho cytotoxické účinky. Cílem této studie bylo zhodnotit vliv ENA na akumulaci a/nebo inaktivaci Daunu v leukemické buněčné linii KG1 α . ENA měla synergický účinek na cytotoxicitu Daunu v buňkách KG1 α v souvislosti s jeho vyšší akumulací a nižší metabolizací. Kromě toho AKR1C3 také katalyzuje přeměnu prostaglandinu D2 (PGD2) na 9 α a 11 β -prostaglandin F2 α (11 β -PGF2 α), který indukuje proliferaci leukemických blastů. Tato práce také poskytuje předběžné stanovení ENA inhibující AKR1C3 metabolizaci PGD2, stejně jako indukci proliferace KG1 α buněk PGD2. Závěrem lze říci, že tato práce dešifrovala nové molekulární cíle pro ENA nezávislé na IDH2, které podporují její potenciální účinnost proti AML bez mutací IDH2, jakož i její kombinaci se standardními chemoterapeutiky, jako je Daun, v terapii AML.