

Abstrakt

Cyklin-dependentní kináza 9 (CDK9) hraje klíčovou roli v regulaci transkripce. Zvýšená aktivita CDK9 je spojována s různými typy nádorových, ale i jiných (např. zánětlivých) onemocnění a inhibice této kinázy je považována za slibný terapeutický cíl. Tato práce se zabývá komplexním *in vitro* hodnocením biologické aktivity dvou originálních inhibitorů CDK9 připravených na ÚOCHB AV ČR a jejich srovnáním s šesti komerčně dostupnými experimentálními inhibitory v pokročilých fázích vývoje. K tomu byla využita řada nezávislých experimentálních přístupů. Kromě obligátního stanovení enzymové inhibice byla sledována také fosforylace Serinu 2 RNA polymerázy II – přímého interakčního partnera CDK9, exprese genů regulovaných CDK9, a schopnost látek navozovat buněčnou smrt. Dále byl pomocí několika *in vitro* ADME testů hodnocen farmakokinetický potenciál látek. Výsledky této práce ukázaly, že nové inhibitory CDK9 vykazují slibnou inhibiční aktivitu vůči cílové kináze, avšak ve většině buněčných testů byly méně účinné ve srovnání s referenčními inhibitory. Dalším nedostatkem je poměrně značný eflux, který snižuje biologickou dostupnost látek. Proto je nutná další optimalizace struktury nebo kombinace s jinými léčivy, aby se maximalizoval jejich terapeutický účinek. Významným přínosem této práce pro odbornou komunitu je i přímé srovnání účinnosti a ADME parametrů šesti referenčních CDK9 inhibitorů za stejných podmínek vedle sebe.

Klíčová slova: cyklin-dependentní kináza 9, kinázové inhibitory, leukémie, cytotoxicita, transkripční faktory, analýza exprese