

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Tereza Staňková

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

Konzultant: Mgr. Lenka Laštovičková, Ph.D.

Název diplomové práce: Inhibiční účinek zopolrestatu, VE-821 a berzosertibu na aktivitu vybraných reduktas z nadrodiny AKR a SDR na úrovni *in vitro*.

Zvýšená činnost karbonyl redukujících enzymů (CRE) z nadrodiny aldo-ketoreduktas (AKR) a dehydrogenas/reduktas s krátkým řetězcem (SDR) bývá spojena s rozvojem některých nádorových onemocnění. U nich jsou tyto enzymy často nadměrně exprimovány, podporují růst nádorové tkáně a ve velké míře se podílí na deaktivaci různých cytostatik, včetně antracyklinů. Jedním z nejpoužívanějších zástupců této skupiny je daunorubicin (DAUN), jehož metabolickou přeměnou vzniká více toxický alkoholový metabolit daunorubicinol (DAUNol) se sníženou protinádorovou aktivitou.

V rámci *in vitro* experimentů vykonaných v této práci byl zkoumán inhibiční vliv tří látek (zopolrestatu (ZOP), VE-821 a berzosertibu) na aktivitu vybraných CRE (AKR1A1, 1B1, 1B10, 1C3 a CBR1). Inhibicí těchto enzymů dochází k poklesu jejich aktivity, tedy i ke snížení produkce zmíněného metabolitu DAUNolu. Z představených látek byl nejvyšší inhibiční efekt pozorován u ZOP kombinovaného s enzymy AKR1B1 a 1C3. Zbylé dva inhibitory nevykazovaly dostatečně velký inhibiční potenciál, proto do dalších experimentů již zahrnuty nebyly. ZOP snížil aktivitu AKR1B1 o 79,9 % při 10 μ M koncentraci a o 80,7 % při 50 μ M koncentraci. Aktivita AKR1C3 byla 10 μ M ZOP inhibována z 82,7 % a 50 μ M ZOP z 94,6 %. Další kinetické parametry ZOP byly měřeny pro oba tyto enzymy, konkrétně IC₅₀ ZOP v kombinaci s AKR1B1 byla 0,63 \pm 0,04 μ M, K_i dosahovala 0,46 \pm 0,16 μ M. V případě AKR1C3 byla IC₅₀ ZOP 2,32 \pm 0,26 μ M a K_i odpovídala 2,32 \pm 0,26 μ M. ZOP vykazoval k oběma enzymům

smíšený typ inhibice s tendencí k nekompetitivnímu působení a na oba enzymy se vázal ireverzibilně. V literatuře je ZOP popsán, a v současnosti také zkoumán, jako silný inhibitor enzymu AKR1B1 pro léčbu komplikací spojených s diabetem. Zjištěná data v této práci ovšem naznačují, že ZOP inhibuje stejně efektivně i enzym AKR1C3. Vzhledem k nadměrnému výskytu AKR1C3 v hormon-dependentních nádorových tkáních by tedy společné podání cytostatika DAUN se ZOP mohlo vést ke zlepšení bezpečnosti a úspěšnosti terapie některých nádorových onemocnění.