

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

ve spolupráci s Centrem biomedicínského výzkumu FN HK

Autorka: Denisa Šárová

Školitel: PharmDr. Lukáš Opálka, PhD.

Konzultant: PharmDr. Lukáš Górecki, PhD.

Název diplomové práce: Syntéza inhibitorů FLT3 kinázy pro terapii akutní myeloidní leukémie

Akutní myeloidní leukémie (AML) představuje agresivní hematologické maligní onemocnění. Navzdory pokročilým terapeutickým přístupům má velmi nízkou léčitelnost a špatnou odpověď na léčbu s celkovým pětiletým přežitím pod 30 %. Heterogenita a interindividuální variabilita onemocnění se vysvětluje identifikací četných cytogenetických a molekulárních aberací. Pro prognózu pacientů je nejdůležitější aberace FMS podobnému tyrosinkinázového receptoru-3 (FLT3), která se vyskytuje u téměř třetiny pacientů s AML. Fyziologicky je FLT3 exprimován progenitorovými buňkami a reguluje proliferaci a diferenciaci hematopoetických buněk. Existují dvě hlavní mutace FLT3 – interní tandemová duplikace (ITD) a mutace tyrosinkinázové domény (TKD). Oba typy vedou ke konstitutivní aktivaci FLT3 receptoru, což má za následek neomezenou proliferaci a sníženou buněčnou apoptózu. Multikinázový inhibitor midostaurin prokázal významný přínos při léčbě pacientů s FLT3 mutací. Po tomto úspěchu byly zavedeny a klinicky testovány další sloučeniny cílené na FLT3. Na základě prototypové sloučeniny K1872 jsme vyvinuli 10 nových kandidátů pro léčbu AML. Nově syntetizované sloučeniny byly testovány *in vitro*, konkrétně jejich antiproliferativní a proapoptická aktivita u selektivních buněčných linií. Také bude stanovena antiproliferativní aktivita proti primárním mononukleárním buňkám od pacientů s AML s rozlišením mutace FLT3.