ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

ve spolupráci s Centrem biomedicinského výzkumu FN HK

Autorka: Dominika Pinterová

Školiteľ: PharmDr. Lukáš Opálka, PhD.

Konzultanti: kpt. PharmDr. Lukáš Górecki, PhD.;

doc. PharmDr. Jan Korábečný, PhD.

Názov diplomovej práce: Syntéza chemosenzibilizátorov na liečbu multiformného glioblastómu

Multiformný glioblastóm (GBM) je najagresívnejším typom malígneho nádoru mozgu. Napriek multimodalite liečebných možností je doba prežitia po diagnóze v priemere 12 až 16 mesiacov. Rezistencia na štandardnú chemoterapeutickú liečbu (temozolomid) je väčšinou spôsobená aktiváciou dráh reakcie na poškodenie DNA. Hlavnými respondentmi sú kinázy patriace do rodiny proteínkináz súvisiacich s fosfatidylinozitol 3-kinázou: ATM (ataxia-telangiektázia mutovaná), ATR (súvisiace s ATM a Rad3) a DNA-PKcs (katalytická podjednotka proteínkinázy závislá na DNA). ATR kináza sa aktivuje ako odpoveď na replikačný stres a jej dôležitosť pre rakovinové bunky je nenahraditeľná. Preto má inhibícia ATR kinázy potenciál senzibilizovať rakovinové bunky na temozolomid a vo všeobecnosti prekonať rezistenciu na chemoterapiu. Niektoré inhibítory ATR už vstúpili do fázy II a III klinických štúdii. Na základe ich spoločných štruktúrnych znakov sme navrhli a syntetizovali 45 nových zlúčenín, u ktorých sa očakávalo, že budú účinné buď samostatne, alebo v kombinácii s chemoterapiou. Ja som sa podieľala na syntéze 14 zlúčenín. Ukázalo sa, že molekuly sú účinné na vzorkách pacientov s GBM a z nami nasyntetizovaných zlúčenín bola jedna účinná pri potenciácii TMZ podobne ako ceralasertib – kandidát fázy III klinických štúdii.