

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Michaela Flaxová

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

Název diplomové práce: Studium rezistence v nádorové terapii - vliv inhibitorů protein kinas na aktivitu vybraných lidských reduktas II.

Nádorová onemocnění jsou v dnešní době velkým problémem, incidence se meziročně stále zvyšuje. Antracyklinová antibiotika mají důležité postavení v terapii nádorových onemocnění, bohužel jejich závažné nežádoucí účinky a léková rezistence často negativně ovlivňují účinnou léčbu. Jedním z negativních účinků je i vznik kardiotoxicity. Starší teorie byly založeny na vzniku reaktivních forem kyslíku (ROS), nicméně novější teorie potvrzují i ovlivnění složitých buněčných drah antracykliny, případně jejich metabolity. Předmětem této práce bylo studium enzymů, které metabolizují antracykliny, konkrétně daunorubicin.

Karbonyl redukující enzymy jsou NAD(P)H-dependentní oxidoreduktasy, které jsou schopné katalyzovat redukci aldehydů a ketonů na primární a sekundární metabolity, tímto způsobem je přeměňován právě daunorubicin na daunorubicinol. Proto jsme se nejvíce zajímali o enzymy z nadrodiny aldo-ketoreduktas a dehydrogenas/reduktas s krátkým řetězcem (SDR), konkrétně enzymem AKR1C3 a CBR1. Řada enzymů z těchto rodin je zapojena do patogeneze některých metabolických, zánětlivých a degenerativních procesů. Tyto přeměny jsou podstatné z hlediska vzniku rezistence nebo nežádoucích účinků antracyklinů. Proto bylo důležité zjistit, kterými reduktasami je konkrétně daunorubicin metabolizován.

V práci jsme se zabývali možnostmi inhibice těchto enzymů pomocí inhibitorů cyklin-dependentních kinas (CDK). CDK hrají důležitou roli v buněčném cyklu a ovlivňují řadu buněčných procesů a zvýšení jejich aktivity může vést k nastartování nádorového bujení. Pokud by inhibitory CDK dostatečně inhibovaly AKR a CBR, snížily by deaktivaci daunorubicinu na daunorubicinol, a pomohly tak zamezit nebo alespoň oddálit rezistenci na antracykliny a zvýšily tak účinnost léčby v nádorové terapii.