

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Bc. Lucie Čermáková

Školitel: RNDr. Eva Novotná, Ph.D.

Název diplomové práce: Vliv akalabrutinibu a ibrutinibu na účinek daunorubicinu v nádorových buňkách

Leukémie představují maligní onemocnění krvev tvorby, jehož podstatou je maligní transformace hematopoetické kmenové buňky na různém stupni vyžívání a zvýšená proliferační aktivita. Zlatým standardem v léčbě leukémií je chemoterapie. Jedním z mnoha léčebných postupů je využití antracyklinových chemoterapeutik, především daunorubicinu (DAU). V klinické praxi jsou antracykliny hojně využívány, avšak mají vysoké kardiotoxické účinky, které omezují jejich dávkování. Jednou z hlavních příčin vzniku nežádoucích účinků je redukce antracyklinového chemoterapeutika na příslušný toxický metabolit, který se hromadí v srdci. Do této redukce jsou zapojeny karbonylredukující enzymy z nadrodiu aldo-ketoreduktáz (AKR) a dehydrogenáz/reduktáz s krátkým řetězcem (SDR). Zároveň bylo prokázáno, že karbonylredukující enzymy jsou zapojeny do mechanismů způsobujících rezistenci nádorových buněk vůči antracyklinům, čímž dochází ke snížení inhibice růstu těchto buněk.

V rámci diplomové práce jsme zjistili, že vybrané inhibitory tyrosinkináz (akalabrutinib, ibrutinib) inhibují aktivitu enzymu AKR1C3 na buněčné úrovni. Pro stanovení inhibičního účinku jsme zvolili buněčnou linii HCT116 přechodně transfekovanou plazmidem kódujícím enzym AKR1C3. Výsledky prokázaly schopnost akalabrutinibu a ibrutinibu inhibovat AKR1C3 a tím redukcii DAU na daunorubicinol. Dále jsme stanovovali vliv kombinace DAU s akalabrutinibem a ibrutinibem na buněčnou linii KG1 $\alpha$  s přirozenou expresí AKR1C3. Z výsledků vyplývá, že kombinace DAU s ibrutinibem snižuje viabilitu KG1 $\alpha$  více než samotný DAU nebo ibrutinib. Tato skutečnost naznačuje, že schopnost ibrutinibu inhibovat redukcii DAU lze využít ke zvýšení terapeutického účinku DAU a zároveň snížení vzniku nežádoucích účinků DAU. U akalabrutinibu jsme neprokázali významný vliv na viabilitu KG1 $\alpha$  buněčné linie.