

Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Katedra biochemických věd

Titul, jméno, příjmení kandidáta: Lenka Vildová

Titul, jméno, příjmení školitele: Doc. Ing. Barbora Szotáková, Ph.D.

Titul, jméno, příjmení školitele specialisty: Mgr. Martina Gavelová, Ph.D.

Název diplomové práce: **Vliv vybraných cytostatik na aktivitu cytosolických reductas karbonylové skupiny v MCF-7 linii**

Nádorová rezistence představuje hlavní problém chemoterapeutické léčby rakoviny. Jednou z možných příčin vzniku rezistence může být zvýšení enzymatické inaktivace cytostatik. V této studii jsme se zabývali vlivem antracyklinového antibiotika doxorubicinu a potenciálního cytostatika oracinu na aktivitu a expresi reductas karbonylu v cytosolu buněk MCF-7 linie izolované z lidského adenokarcinomu prsu. Tato cytostatika jsou biotransformována cestou redukce karbonylové skupiny na méně účinné metabolity. Zjistili jsme, že po krátké (48hod) expozici nízkým (nM) koncentracím vybraných cytostatik dochází ke statisticky výraznému nárůstu aktivity reductas v cytosolu buněk. Dále jsme se pokusili s využitím specifických inhibitorů definovat účast aldo-ketoreduktasy 1C3 (AKR1C3) a karbonylreduktasy 1 (CBR1) na redukcii výše uvedených cytostatik. Zvolené enzymy se přirozeně exprimují v prsní tkáni. Z naměřených výsledků vyplynulo, že AKR1C3 se nepodílí na redukcii vybraných cytostatik, zatímco CBR1 je hlavním enzymem biotransformace oracinu a spolu s dalšími enzymy se podílí na redukcii doxorubicinu. Exprese genů pro AKR1C3 a CBR1 byla hodnocena pomocí QRT-PCR. Zjistili jsme, že krátká expozice nízkým koncentracím doxorubicinu a oracinu nezpůsobila statisticky významný nárůst hladiny mRNA vybraných enzymů. Předpokládáme, že indukce CBR1 podílející se na redukcii doxorubicinu a oracinu v nádorové prsní tkáni je způsobována převážně netranskripčními mechanismy. Nalezení enzymů podílejících se na inaktivaci cytostatik v konkrétní nádorové tkáni a rovněž mechanismu vedoucímu ke zvýšení enzymové aktivity by mohlo více objasnit problematiku týkající se vzniku nádorové rezistence.