

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Bc. Patricie Hrbáčová

Školitel: Mgr. Lenka Laštovičková, Ph.D.

Název diplomové práce: Potenciální role inhibitoru tipifarnibu v léčbě akutní myeloidní leukémie

Antracyklinová antibiotika, kam se řadí například daunorubicin, jsou zlatým standardem v léčbě akutní myeloidní leukémie. Může na ně však vznikat rezistence, a navíc nejsou plně specifická, a kromě rakovinných buněk poškozují i jiné struktury, zejména pak buňky srdeční svaloviny. Působením karbonyl redukujících enzymů dochází k přeměně daunorubicinu na metabolit daunorubicinol, jenž má výrazně horší vlastnosti v léčbě. Této reakci je možné zabránit použitím specifického inhibitoru.

V této práci byl testován inhibitor tipifarnib a jeho vliv na reakce katalyzované buď aldo-ketoreduktázami (AKR1A1, 1B1, 1B10 a 1C3) anebo dehydrogenázami/reduktázami s krátkým řetězcem (CBR1).

Největší inhibice byla zaznamenána u enzymu AKR1C3. Při použití tipifarnibu o koncentraci 10 μM byla naměřena inhibice 88,0 % a inhibitor o koncentraci 50 μM inhiboval reakci z 92,9 %. Proto se v pokusech pro určení jednotlivých kinetických parametrů pokračovalo pouze s tímto enzymem. Průměrná hodnota IC_{50} byla experimentálně stanovena na $0,51 \pm 0,03 \mu\text{M}$ a hodnota inhibiční konstanty na $0,26 \pm 0,03 \mu\text{M}$. Výsledky napovídají, že se jedná o smíšený typ inhibice se sklonem k nekompetitivnímu typu a reverzibilně se vázající inhibitor. Inhibitor tipifarnib byl v roce 2021 schválen FDA jako léčivo.