

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Dagmar Louvarová

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

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

Antracyklinová antibiotika jsou významnou skupinou léčiv pro léčbu různých typů rakoviny. Problémem při jejich použití je jejich kardiotoxicita a mnohočetná léková rezistence. Na vzniku rezistence se podílí mnoho faktorů a jedním z nich je i inaktivace antracyklinů působením enzymů, lidských reductas, které se podílejí na biotransformaci antracyklinů redukcí jejich karbonylové skupiny. Z antracyklinových antibiotik byl vybrán daunorubicin, u něhož byla ověřována potenciální účast vybraných karbonyl redukujících enzymů na jeho metabolismu (AKR1A1, AKR1B1, AKR1B10, AKR1C1, AKR1C2, AKR1C3, AKR1C4, CBR1 a CBR3). Specifická aktivita vybraných reductas byla stanovena pomocí UHPLC analýzy hlavního metabolitu, daunorubicinolu. Nejvíce aktivní byly reductasy AKR1B10, AKR1C3, AKR1A1 a CBR1.

V protinádorové terapii mají velké potenciální využití inhibitory cyklin-dependentních kinas (CDKi). Očekávaným účinkem je především ovlivnění buněčného cyklu a prokázána je i blokáce některých transportérů, které eliminují antracykliny z buněk. Předpokládá se, že by inhibitory cyklin-dependentních kinas mohly potenciálně snižovat aktivitu karbonyl redukujících enzymů, čímž by došlo k prodloužení jejich účinku v buňkách a tím i ke zvýšení účinnosti cytostatik. Ve své práci jsem se věnovala studiu vlivu CDKi na aktivitu dvou vybraných lidských reductas z nadrodiny AKR (AKR1A1, AKR1B10). Vliv inhibičního účinku byl stanoven pro následující CDKi: AT-7519, AZD5438, dinaciclub, flavopiridol, LEE-011, palbociclub, purvalanol A, R547 a SNS-032. Zatímco inhibiční účinek testovaných CDKi na AKR1A1 je nepatrný, AKR1B10 je vhodným cílem CDKi, kde největší inhibiční potenciál byl nalezen především u AZD5438 a dinaciclubu.