

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Bc. Adéla Slámová

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

Název diplomové práce: Vliv inhibice belinostatu na aktivitu vybraných reduktas z nadrodiny AKR a SDR

Antracyklinová antibiotika (ANT) jsou významná protinádorová léčiva. Jedním z nich je daunorubicin (DAUN), který se používá v léčbě akutních leukémií a jiných malignit u dětí i dospělých. Mezi faktory limitující jeho klinické použití patří rezistence a kardiotoxicita. Enzymy z nadrodiny aldo-ketoreduktáz (AKR) a dehydrogenáz/reduktáz s krátkým řetězcem (SDR) katalyzují redukci DAUN na C-13 alkoholový metabolit daunorubicinol (DAUNOL). Ten má vyšší kardiotoxicitu, menší antineoplastickou aktivitu a je zodpovědný mimo jiné za ANT rezistenci. Cílem této diplomové práce bylo zjistit inhibiční účinek belinostatu na aktivitu AKR1A1, 1B1, 1B10, 1C3 a CBR1. Specifická enzymová aktivita a inhibiční potenciál byly posouzeny na úrovni *in vitro* pomocí rekombinantních enzymů a enzymatická tvorba DAUNOL byla hodnocena pomocí kapalinové chromatografie (UHPLC). Míra inhibice klesala v pořadí AKR1C3 > AKR1B10 > AKR1A1 > AKR1B1 > CBR1. Nejvíce inhibovaný enzym AKR1C3 vykazoval 50,7% inhibici 10 $\mu$ M belinostatem a 89,2% inhibici 50 $\mu$ M belinostatem. V porovnání s podobnými publikacemi můžeme říct, že belinostat má poměrně silný inhibiční potenciál vůči AKR1C3 ( $IC_{50} = 9,5 \pm 0,6 \mu M$ ,  $K_i = 8,9 \pm 0,4$  s kinetikou blízkou nekompetitivním inhibitorům). Na základě našich výsledků lze předpokládat, že kombinace DAUN a belinostatu může inhibicí AKR1C3 zlepšit terapeutický účinek a bezpečnost ANT. Možné je také využití inhibitoru jako chemoterapeutika u různých onemocnění souvisejících s upregulací AKR1C3.