

1. Abstrakt

Thymidin fosforylasa, také známá jako gliostatin nebo endotheliální růstový faktor odvozený z krevních destiček, je důležitý enzym metabolismu nukleosidů podílející se na degradaci a recyklaci DNA. Tento enzym katalyzuje reverzibilní fosforolýzu pyrimidin-2'-deoxynukleosidů na 2-deoxy-D-ribose-1-fosfát a příslušnou nukleovou bázi a zároveň také katalyzuje přenos deoxyribosylů z pyrimidinových deoxynukleosidů k jiným nukleovým bazím za vzniku nového deoxynukleosidu a uvolnění báze z původního deoxynukleosidu.

Thymidin fosforylasa je velmi zajímavým potenciálním terapeutickým cílem, jelikož se účastní se angiogeneze, tedy tvorby nových cév, a to obzvláště v pevných nádorech mnoha různých tkání. Napomáhá tím výživě a růstu nádorů stejně jako vzniku metastáz, tedy nových ložisek nádorů. Dále také inhibuje apoptózu, tedy řízenou smrt buňky, zejména nádorových buněk a degraduje některá protivirová a protinádorová léčiva. Kromě nádorových onemocnění je thymidin fosforylasa nadměrně produkována u dalších závažných onemocnění charakteristických tvorbou nových cév, jakými jsou například psoriáza, revmatoidní artritida nebo ateroskleróza.

Omezení aktivity thymidin fosforylasy zejména selektivně v tkáních postižených uvedenými onemocněními by tedy mělo velmi rozsáhlý terapeutický význam. Proto byla na základě znalosti struktury tohoto enzymu navrhnutá řada jeho inhibitorů, zejména strukturních analog jeho substrátů, které jsou v této práci shrnuty a podrobněji popsány.