

Merkaptopurin (6-merkaptopurin) patří společně s příbuznými látkami azathioprinem a 6-thioguaninem mezi široce používaná chemoterapeutika a imunosupresiva. Během terapie thiopurinovými léčivy se mohou u pacientů objevit závažné nežádoucí účinky, jako například myelosuprese, nebo snížená terapeutická účinnost podávaného léčiva. Rozvoj metod sekvenace DNA a RNA umožňuje rozpoznat některé z příčin zmíněných problémů – různé genetické varianty enzymů účastnících se metabolismu fyziologických purinů a thiopurinových léčiv. Některé známé varianty těchto enzymů zásadním způsobem ovlivňují koncentraci cytotoxických forem thiopurinů, které mají dopad na úspěšnost a snášenlivost terapie.

V současnosti je popsáno několik mutantních variant genů enzymů metabolizujících thiopurinové deriváty, ale molekulární mechanismy vlivu těchto mutací nejsou dosud dostatečně prostudovány. Znalost trojrozměrné struktury těchto enzymů může objasnit projevy dané genetické varianty na úrovni proteinu a její efekt na biologickou aktivitu thiopurinů.

Tato práce se zaměřuje zejména na biochemicko-strukturní popis thiopurin-S-methyltransferasy, fosfatasy NUDT15 a cytosolické 5'-nukleotidasy II. Shrnuje problematiku s důrazem na význam strukturní biologie v interpretaci úlohy mutantních variant těchto enzymů v metabolismu thiopurinových léčiv.