

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Student: Michaela Poledníková

Školitel: doc. RNDr. Veronika Opletalová, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Martin Andrš

Název diplomové práce: Syntéza a biologické hodnocení purinových inhibitorů fosfatidylinositol-3-kinas a příbuzných proteinkinas I.

Rakovina je skupina onemocnění charakterizována nekontrolovaným a abnormálním růstem buněk. Protinádorová chemoterapie je jedna ze základních metod léčby, ale mechanismus účinku je nespecifický a zasahuje všechny rychle se dělící buňky, ať už buňky nádorové, tak i normální tkáň. Jedním a v poslední době velmi studovaným způsobem, jak vylepšit stávající terapii, je inhibice reparačních mechanismů DNA. To by potenciálně vedlo k vyšší účinnosti cytotoxické terapie i ke snížení potřebných dávek cytostatik, což by se projevilo snížením nežádoucích účinků. Vhodný kandidát pro tento účel je rodina fosfatidylinositol-3-kinasam příbuzných kinas (PIKK).

V rámci této diplomové práce bylo připraveno šestnáct purinových analog neselektivního inhibitoru PIKK, LY29402. Byl stanoven chemosenzibilizující účinek těchto nově syntetizovaných inhibitorů v kombinaci s doxorubicinem na 9 nádorových a 1 nenádorové buněčné linii. Dva z připravených inhibitorů vykazovaly chemosenzibilizující účinek na většině nádorových buněčných liniích a mohou mít tedy terapeutický potenciál pro léčbu pacientů s rakovinou.