

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Lenka Ohnemichlová

Školitel: prof. PharmDr. Tomáš Šimůnek, Ph.D.

Název diplomové práce: Nové inhibitory topoisomerasy II – studie antiproliferačních účinků a vlivu na protinádorovou aktivitu etoposidu

Rakovina je závažným celospolečenským problémem, který se může týkat každého z nás, její výskyt se navíc výrazně zvyšuje s věkem. Antracyklinová antibiotika (ANT) představují mimořádně účinné léky, pomocí nichž se léčila a stále léčí celá řada rakovinných onemocnění. Mají multimodální mechanismus účinku, přičemž jedním z mechanismů je inhibice topoisomerasy 2 (TOP2), základního buněčného enzymu modulujícího topologii DNA. V současné době je užití ANT limitováno kvůli obavám plynoucím z výskytu kardiotoxicity.

Etoposid (ETO) je protinádorová látka působící jako topoisomerasový jed. Často je využíván v léčbě v kombinaci společně s ANT, není však na rozdíl od antracyklinů považovaný za významně kardiotoxický. Proti kardiotoxicitě ANT působí dexrazoxan (DEX), také známý jako ICRF-187, jako jediné dosud schválené kardioprotektivum. Nepůsobí však jako chelátor iontů železa, nýbrž prostřednictvím ovlivnění TOP2. Ačkoliv se DEX potvrdil jako velmi účinná kardioprotektivní látka, má i své nevýhody, především bývá spojován s výskytem sekundárních malignit.

Z tohoto důvodu je nutné prozkoumat i jiné látky. Cílem práce bylo zjistit, zda další inhibitory jako jsou BNS-22, XK-469, ICRF-193 mohou ovlivnit protinádorové působení ETO na buněčnou linii HL-60. U zkoumaných látek byla určena koncentrace odpovídající jejich IC_{50} a na základě této koncentrace byla hodnocena jejich antiproliferační účinnost jak samostatně, tak v kombinaci s ETO. Ke stanovení buněčné viability byl využit kolorimetrický test MTT. Výsledky ukazují, že žádná z testovaných látek významně nesnižuje protinádorový účinek ETO na buňkách HL-60. ICRF-187 a ICRF-193 naopak vykazují synergistický efekt v kombinaci s ETO. U BNS-22 a XK-469 lze pozorovat synergistický efekt v koncentraci okolo IC_{50} , ovšem mimo koncentraci IC_{50} působí spíše antagonisticky.