SOUHRN

Tato disertační práce je komentovaným souborem 3 publikovaných původních prací zabývajících se experimentálním studiem protektivních účinků bisdioxopiperazinových derivátů, včetně klinicky užívaného léčiva dexrazoxanu (DEX), vůči chronické antracyklinové (ANT) kardiotoxicitě.

V první části byly studovány vybrané deriváty DEX s chemickou modifikací na dioxopiperazinových cyklech. *In vitro* experimenty naznačily ztrátu kardioprotektivního potenciálu i u derivátů s nejmenší obměnou této části chemické struktury DEX. Tento předpoklad byl následně potvrzen v přímém porovnání s DEX na *in vivo* modelu chronické ANT kardiotoxicity u králíka. Ztráta kardioprotektivního účinku nekorelovala se schopností metabolitů těchto derivátů chelatovat volné ionty železa, ale byla nalezena pravděpodobná spojitost se znemožněním interakce parentních látek s topoizomerázou IIβ (TOP2B). Tyto výsledky také potvrdily, že použitý *in vitro* model je vhodný k predikci kardioprotektivního potenciálu studovaných látek vůči chronické ANT kardiotoxicitě *in vivo*.

V další části byla pozornost věnována látce ICRF-193, která se od DEX liší metylací spojovacího řetězce. Tato látka v *in vitro* podmínkách vykazovala vyšší účinnost v inhibici TOP2B, i v protekci primárních kardiomyocytů před toxicitou ANT. Velmi nízká rozpustnost ve vodě ale znemožnila její další studium *in vivo*. Tento problém byl vyřešen přípravou nových proléčiv ICRF-193, u nichž bylo s využitím primárních kardiomyocytů popsáno uvolnění aktivního metabolitu *in vitro* a prokázán protektivní potenciál vůči ANT toxicitě. Následně bylo vybrané proléčivo ICRF-193 (látka GK-667) podáno intravenózně králíkům a byla studována farmakokinetika proléčiva, aktivního i neaktivního metabolitu. Plazmatické koncentrace aktivního ICRF-193 přitom ukázaly, že látka GK-667 je vhodným kandidátem pro studium kardioprotektivního účinku *in vivo*.

Poslední část experimentů ukázala, že proléčivo GK-667 navozuje na dávce závislý kardioprotektivní účinek vůči chronické ANT kardiotoxicitě u králíka s téměř kompletní protekcí ve většině studovaných parametrů s užitím vyšší studované dávky GK-667 (5 mg/kg). Na základě poměru dávek k ANT se tato látka zdá být dosud nejúčinnějším známým bisdioxopiperazinovým kardioprotektivem. Při studiu mechanismů účinku bylo zjištěno, že látka GK-667 působí kardioprotektivně prostřednictvím svého aktivního metabolitu ICRF-193, jež inhibuje TOP2B, a tím brání ANT navozenému poškození DNA a spuštění následné signalizace v myokardu. Podání látky GK-667 navíc neovlivňovalo farmakokinetiku ANT *in vivo* a také nesnižovalo protinádorový účinek ANT *in vitro*, což z této látky činí zajímavé kandidátní léčivo k pokročilejšímu výzkumu a vývoji jako kardioprotektiva vůči chronické ANT kardiotoxicitě.