

Souhrn

Tato disertační práce je komentovaným souborem 3 původních prací publikovaných v mezinárodních odborných časopisech. V první části se zabývá experimentálním studiem kardiotoxicity proteazomových inhibitorů (PI) bortezomibu a karfilzomibu, což jsou biologicky cílená léčiva pro léčbu hematologických malignit spojovaná s potenciálním rizikem kardiotoxicity a srdečního selhání. Jelikož se PI také nověji užívají v kombinaci s antracykliny (ANT), u kterých je riziko toxického poškození myokardu dobře popsáno, jedním z hlavních cílů bylo prozkoumat kardiovaskulární bezpečnost této kombinace. K této problematice byla v podmínkách *in vitro* získaná rozdílná data v závislosti na zvoleném experimentálním modelu (primární kardiomyocyty izolované z novorozených vs. dospělých potkanů, NVCM vs. AVCM). Oba PI významně zvyšovaly cytotoxicitu ANT u NVCM, ale nikoliv u AVCM, i přesto že inhibice aktivity proteazomu byla u AVCM po expozici PI výraznější. Oba PI podávané *in vivo* v maximální tolerované dávce v kombinaci s ANT neměly významný negativní vliv na parametry chronické ANT kardiotoxicity na *in vivo* modelu u králíka. Podání PI navodilo významnou ale relativně krátkodobou inhibici aktivity proteazomu v myokardu, což by mohlo vysvětlit absenci negativního vlivu těchto léčiv na poruchu proteinové homeostázy pozorovanou v myokardu po chronickém podávání ANT. Celkově se tedy zdá, že kardiotoxický potenciál obou studovaných PI je alespoň u mladých dospělých zvířat omezený a získané důkazy nenasvědčují tomu, že by tato léčiva v uvedených podmínkách významně zvyšovala riziko kardiotoxicity a chronického selhání navozené ANT.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) se dle některých zdrojů jeví jako potenciálně slibná léčiva, která by mohla chránit myokard před indukcí chronické ANT kardiotoxicity při jejich užití v primární prevenci (tj. při podávání v průběhu celé chemoterapie ANT). Cílem druhé části bylo prozkoumat tuto hypotézu na experimentálním modelu zejména s ohledem na účinnost této intervence v období následného sledování po dokončení chemoterapie ANT (tzv. *follow up*, FU). Na *in vivo* modelu u králíka bylo zjištěno, že podávání klinicky relevantních dávek perindoprilu (ACEi) má na rozvoj chronické ANT kardiotoxicity různý vliv v závislosti na délce FU. Týden po dokončení chronického podávání ANT byla v kombinační skupině pozorována kompletní prevence či výrazné snížení většiny hodnocených parametrů kardiotoxicity. Nicméně po 3-10 týdnech FU bylo patrné významné zhoršení většiny sledovaných parametrů kardiotoxicity, včetně výskytů úhynů v důsledku těžkých forem srdečního selhání. Pokračování podávání perindoprilu i v průběhu prodlouženého FU zabránilo předčasným úhynům, ale nezvrátilo trend zhoršení většiny parametrů kardiotoxicity ve FU. Tyto výsledky se lišily od účinku klinicky užívaného kardioprotektiva DEX, který navodil v předchozích experimentech na stejném modelu s 10týdenním FU účinnou a velmi stálou protekci myokardu. Tato studie také ukázala, že benefit navozený ACEi v primární prevenci ANT kardiotoxicity je na rozdíl od DEX z velké části pouze dočasný, což může souviset s absencí vlivu ACEi na ANT navozené a TOP2B-dependentní poškození DNA a aktivaci buněčné odpovědi na poškození DNA (DDR, *DNA damage response*) v myokardu.

Ve třetí části byly zkoumány mechanismy kardioprotektivního účinku klinicky účinného kardioprotektiva DEX. Farmakokinetické experimenty prokázaly, že exogenní podání předpokládaného aktivního metabolitu DEX (ADR-925) s chelatačními účinky může navodit stejné nebo vyšší koncentrace této látky *in vitro* v NVCM a *in vivo* v myokardu králíka, než jaké jsou zjištěné po podání parentní látky. Nicméně exogenní podání ADR-925 nemělo na rozdíl od DEX žádný protektivní účinek vůči ANT kardiotoxicitě *in vitro* ani *in vivo*. Parentní

molekula DEX ovšem inhibuje rekombinantní TOP2B *in vitro* v koncentracích, kdy toto léčivo navozuje kardioprotektivní účinky a také depletuje tento enzym *in vitro* v NVCM a *in vivo* v myokardu králíka a brání ANT navozenému poškození DNA. Spojení účinné kardioprotekce navozené DEX s ovlivněním TOP2B bylo též podpořeno experimenty s diastereoizomery nového derivátu DEX. Tyto výsledky hovoří proti platnosti tradiční hypotézy vysvětlující protekci proti ANT kardiotoxicitě navozenou DEX chelatačními vlastnostmi jeho metabolitu ADR-925 a naopak podporují vztah parentní molekuly DEX ke katalytické inhibici TOP2B a prevenci ANT navozeného poškození DNA.