

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Martina Krejčová

Vedoucí práce: doc. PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Petr Jošt, Ph.D.

Název diplomové práce: Studium cytostatických účinků sirného yperitu

Sirný yperit (HD) patří mezi zpuchýřující bojové chemické látky. Jedná se o bifunkční alkylační činidlo, které kovalentně modifikuje DNA. Cytostatický účinek HD je charakteristický zástavou buněčného dělení, aniž by došlo ke smrti buňky. Čas, po který je buňka schopna v tomto stavu setrvat, je závislý na míře poškození DNA, které může být následně konvertováno v cytotoxický účinek a smrt buňky.

Cílem práce bylo nalézt koncentrační rozmezí HD, které má cytostatické účinky a dále zjistit senzitivitu buněk kožních keratinocytů HaCaT, synchronizovaných ve fázi buněčného cyklu G1, S a G2/M, k indukci alkylačního poškození, provedeném po uvolnění blokace buněčného cyklu.

Cytostatický účinek se projevil pouze ve velmi nízkých koncentracích, v řádu jednotek $\mu\text{mol.l}^{-1}$. V našich experimentech to byla koncentrace $2 \mu\text{mol.l}^{-1}$ HD, která zabránila proliferaci buněk po dobu 2 dnů. Nižší, submikromolární koncentrace, měly stimulační efekt na proliferaci buněk, vyšší koncentrace HD naopak působily již cytotoxicky.

Pokud bylo poškození indukováno v G1 fázi, došlo k poklesu viability buněk až po 48 hodinách za současného poklesu % buněk v G1 fázi. Ve fázi S jsme překvapivě nenašli žádný signifikantní vliv alkylačního poškození na synchronizované buňky, jak na úrovni viability, tak i buněčného cyklu. Nejvýraznější vliv na viabilitu buněk ovlivněných HD byl ve fázi G2/M, přestože na úrovni buněčného cyklu nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl. Reakce synchronizovaných buněk na alkylační poškození pak nebyla v našich experimentech z pohledu odpovědi na úrovni buněčného cyklu a syntézy DNA detekována jako statisticky významná.