

## ABSTRAKT

PMEG [9-(2-fosfonometoxyetyl)guanin] a PMEDAP [9-(fosfonometoxyetyl)-2,6-diaminopurin] jsou acyklické nukleosidfosfonáty se zvýrazněným cytotoxickým účinkem. Antiproliferační aktivita látky PMEG byla demonstrována *in vitro* na řadě nádorových buněčných linií. PMEG je také účinnou látkou několika experimentálních proléčiv vynikající selektivitou a výborným protinádorovým účinkem (např. GS-9219). PMEDAP v *in vitro* experimentech sice nedosahuje účinnosti PMEG, prokázal však silný protinádorový účinek na modelu SD-potkanů se spontánními lymfomy, proto byl rovněž zařazen do této studie. Cílem práce bylo na modelu buněčných linií CCRF-CEM a HL-60 popsat interakce PMEG a PMEDAP s p38-MAP-kinasovou signalizací a její vztah k apoptose. Byl zkoumán vliv těchto látek na expresi genů kódujících čtyři isoformy p38-MAPK a dále zda se tato změna projeví na úrovni proteinu. Bylo zjištěno, že PMEG zvyšuje expresi mRNA pro p38 $\beta$ ,  $\gamma$  v buněčné linii CCRF-CEM a isoformem  $\beta$ ,  $\delta$  v buněčné linii HL-60, efekt PMEDAP je v porovnání s PMEG slabší. Celkové množství proteinu pro p38 však nebylo účinkem PMEG a PMEDAP ovlivněno. Dále byl sledován vliv PMEG a PMEDAP na aktivaci p38-kinasové dráhy pomocí protilátky proti fosforylované formě p38. Bylo zjištěno, že ani jedna z látek kinasovou dráhu neaktivuje. Výsledky se nelišily ani v závislosti na použité buněčné linii. Následně byly hodnoceny apoptotické účinky PMEG a PMEDAP sledováním aktivace PARP a exekutivní kaspasy 3. Indukce apoptosy byla koncentračně závislá a apoptotický účinek PMEG byl silnější než efekt PMEDAP. Poslední částí práce byla koinkubace buněk se specifickým inhibítorem p38-kinasy SB203580 a PMEG nebo PMEDAP a byl sledován vliv inhibitoru na rozsah apoptosy. Bylo zjištěno, že apoptosu nelze inhibítorem p38-MAPK zcela zablokovat, ale lze snížit její rozsah. To naznačuje, že apoptosa indukovaná PMEG a PMEDAP by mohla být zčásti spojená s aktivací p38-kinasové dráhy.

Klíčová slova: acyklické nukleosidfosfonáty, MAP-kinasy; p38-kinasa; apoptosa, protinádorová terapie