

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Mgr. Anna Vávrová

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

Název disertační práce:

Kardiotoxicita protinádorových léčiv: Studium molekulárních mechanismů a možností farmakologické kardioprotekce

Antracyklinová antibiotika patří mezi nejpoužívanější cytostatika. Jejich použití je však omezeno kardiotoxicitou. Jediným doposud registrovaným léčivem schopným omezit kardiotoxicitu antracyklinů je dexrazoxan. Mechanismus jeho kardioprotektivního působení, stejně tak jako mechanismus antracyklinové kardiotoxicity zůstávají i přes půlstoletí výzkumu nejasné. V této práci jsme se soustředili na studium molekulárních mechanismů tohoto poškození, zvláště pak s ohledem na mechanismy kardioprotekce pomocí dexrazoxanu. Neprokázali jsme, že v patogenezi antracyklinové kardiotoxicity hraje významnou roli glutathion a s ním spojený enzymový systém, a to jak v experimentech *in vitro* tak i při analýze tkáně myokardu v rámci *in vivo* modelu chronické antracyklinové kardiotoxicity. Dále jsme zjistili, že dexrazoxan je schopen zabránit antracyklinové kardiotoxicitě v našem *in vitro* modelu izolovaných neonatálních kardiomyocytů, avšak nechrání tyto buňky před toxickým poškozením modelovým oxidačním insultem peroxidem vodíku. Protože dexrazoxan je také katalytickým inhibítozem topoisomerasy II, porovnali jsme jeho protektivní schopnosti s dalšími dvěma katalytickými inhibitory sobuzoxanem a merbaronem a zjistili jsme, že i tyto látky dokážou podobně jako dexrazoxan omezit antracyklinovou kardiotoxicitu bez současného negativního ovlivnění protinádorové účinnosti antracyklinů, ale jsou neúčinné

proti modelovému oxidačnímu poškození kardiomyocytů. Vztahy mezi strukturou a kardioprotektivním účinkem dexrazoxanu nejsou ještě dostatečně objasněny, stejně jako role jeho hydrolýzy na železo-chelatující metabolit ADR-925. Studovali jsme proto analogy dexrazoxanu a ADR-925, a porovnávali jejich potenciální kardioprotektivní vlastnosti s dexrazoxanem. Zjistili jsme, že tyto nové analogy nevykazují kardioprotektivní účinky, což je zřejmě způsobeno rozdíly v interakcích s topoisomerasou II. Z experimentů provedených v rámci této disertační práce i některých dalších nedávno uveřejněných studií tedy vyplývá, že spíše než tradičně udávaným mechanismem oxidačního poškození mohou antracykliny působit kardiotoxicky díky interakci s topoisomerasou II přítomnou v kardiomyocytech a na tento účinek by se mohlo zaměřit i hledání dalších účinných kardioprotektiv.