

## SOUHRN - KARDIOTOXICITA ANTRACYKLINOVÝCH ANTINEOPLASTICKÝCH LÁTEK A MOŽNOSTI FARMAKOLOGICKÉ KARDIOPROTEKCE

Chronická antracyklinová (ANT) kardiotoxicita je významným klinickým problémem, který může mít podstatný vliv na morbiditu a mortalitu pacientů přeživších nádorové onemocnění. Dexrazoxan (DEX) je jediným kardioprotektivem, u kterého byl jasně popsán kardioprotektivní účinek na experimentálních modelech i v kontrolovaných klinických studiích. Navzdory intenzivnímu výzkumu však přesná patogeneze chronické ANT kardiotoxicity a molekulární mechanismus kardioprotektivního účinku DEX nejsou známy. Současná doporučení navíc předpokládají užití tohoto kardioprotektiva nikoliv s každou dávkou ANT, ale teprve po překročení rizikové kumulativní dávky 300 mg/m<sup>2</sup>.

Cílem této práce tedy bylo studium funkčních, morfologických a molekulárních změn spjatých s rozvojem chronické ANT kardiotoxicity a jejich následný vývoj po ukončení expozice ANT. Pozornost byla věnována zejména oxidačnímu stresu a možné úloze protektivní antioxidační dráhy řízené Nrf2, jakož i mitochondriálnímu poškození a reakci kaskády mitochondriální biogeneze. Chronická ANT kardiotoxicita byla u králíků navozena daunorubicinem (DAU, 3 mg/kg, 1x týdně po 10 týdnů). Na konci podávání látek byla zvířata randomizována pro ukončení pokusu, nebo pro následné sledování po dalších 10 týdnů. Podávání DAU navodilo signifikantní systolickou dysfunkci již na konci expozice cytostatikem, přičemž v následujícím období byla pozorována další progresse směrem k městnavému srdečnímu selhání a dilataci levé komory. Zvýšení srdečních troponinů T v plazmě pokračovalo i několik týdnů po ukončení expozice DAU, což svědčí pro pokračující poškození kardiomyocytů. Ačkoliv v myokardu byly detekovány známky oxidačního inzultu, jejich velmi omezená či žádná asociace s parametry funkčního poškození myokardu nenasvědčuje přímé exekutivní úloze oxidačního poškození v patogenezi chronické ANT kardiotoxicity. Opakované podávání DAU nebylo spojeno s aktivací antioxidační signální dráhy řízené Nrf2 a získaná data nasvědčují tomu, že Nrf2 nehraje v rozvoji této toxicity významnou úlohu. Podávání DAU navodilo výrazné poškození mitochondriálních funkcí, což ale nebylo provázeno aktivací mitochondriální biogeneze. Naopak v období po ukončení expozice DAU byly pozorovány známky útlumu této dráhy, což by mohlo souviset s progresí srdečního poškození v tomto období.

Dalším cílem pak bylo s užitím výše uvedeného modelu porovnat kardioprotektivní účinek DEX při jeho podání s každou dávkou ANT (časná kardioprotektivní intervence) nebo při podání dle doporučeného schématu (odložená kardioprotektivní intervence). DEX (60 mg/kg) byl podáván před každou dávkou DAU, či až od 7. dávky DAU (kumulativní dávka cca 300 mg/m<sup>2</sup>). Obě schémata podávání DEX dokázala zabránit rozvoji těžkých forem městnavého srdečního selhání a předčasným úhynům pokusných zvířat, nicméně účinnost obou kardioprotektivních intervencí byla významně odlišná. Z většiny hodnocených parametrů bylo zjevné, že časná kardioprotektivní intervence dosahovala podstatně lepších výsledků. V této skupině nebyly zaznamenány v průběhu podávání ani po ukončení expozice DAU žádné změny systolické či diastolické funkce, nedošlo k významnému zvýšení plazmatických koncentrací srdečního troponinu T a morfologie myokardu většiny zvířat se prakticky nelišila od kontrolní skupiny. Naproti tomu odložená kardioprotektivní intervence byla schopna pouze zabránit další progresi subklinického myokardiálního poškození směrem k městnavému srdečnímu selhání. Získaná data také nenaznačovala, že by kardioprotektivní účinek DEX byl přímo závislý na ochraně myokardu před oxidačním stresem vyvolaným opakovanou expozicí DAU. Časné podání DEX také předešlo poškození mitochondrií a poruše exprese podjednotek dýchacího řetězce kódovaných mitochondriálním i nukleárním genomem; tato protekce nesouvisela s ochranou myokardu před tzv. běžnými delekcemi v mitochondriální DNA.

Výsledky této dizertační práce přinesly nový náhled do mechanismů zodpovídajících za rozvoj chronické ANT kardiotoxicity a přispívají k odborné diskuzi o optimalizaci schématu podávání DEX. Kardioprotektivní účinek DEX si zasluhuje další studium, neboť může být klíčem k pochopení molekulární patogeneze ANT kardiotoxicity a mohl by přispět k vývoji nových účinných strategií pro ochranu myokardu před tímto poškozením.