

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Bc. Pavla Martinková

Školitel: Pharm.Dr. Anna Jirkovská, Ph.D.

Název diplomové práce: Antiproliferační aktivita nových analogů dexrazoxanu a jejich vliv na protinádorový účinek antracyklinů

Antracyklinová antibiotika (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin a další) jsou v současné době jedny z nejpoužívanějších léčiv solidních tumorů i hematologických malignit. Jejich užívání je však omezeno závažným nežádoucím účinkem – kardiotoxicitou, který může být eliminován jediným dosud registrovaným kardioprotektivem – dexrazoxanem. Přestože je dexrazoxan jediné registrované kardioprotektivum, jeho užívání v klinické praxi je velmi omezené. Proto existují snahy o syntézu jeho analogů, které by mohly pomoci pochopit vztah struktury a účinku dexrazoxanu a případně vést k objevení struktury s výhodnějšími vlastnostmi.

Cílem této diplomové práce bylo zjistit antiproliferační aktivitu nových analogů dexrazoxanu (MK-15 a ES-5) a jeho metabolitu ADR-925 (JR-159 a KH-TA4) a vliv těchto nových analogů na antiproliferační účinek antracyklinů a také studovat jejich chelatační vlastnosti a interakci těchto látek s topoisomerasou II.

Nové analogy jsme testovali na buňkách promyelocytární leukemické linie HL-60. Viabilitu buněk jsme (po 72 hodinách inkubace buněk s testovanými látkami na mikrotitračních 96-jamkových destičkách) hodnotili pomocí MTT testu. Chelatační aktivitu látek jsme zjišťovali pomocí změření časového průběhu změny absorbance komplexu antracyklinu s železem a schopnost nových analogů inhibovat topoisomerasu II jsme hodnotili enzymaticky pomocí kinetoplastové DNA jako substrátu pro topoisomerasu II.

Z naměřených výsledků jsme došli k závěru, že pouze dexrazoxan a KH-TA4 dokázaly statisticky snížit buněčnou viabilitu. Protinádorový účinek antracyklinů byl ve všech případech testovanými látkami zvýšen. Chelatační aktivitu vykazovalo ADR-925 a JR-159. Schopnost katalyticky inhibovat topoisomerasu II prokázal pouze dexrazoxan.