

ABSTRAKT

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOCHEMICKÝCH VĚD

Kandidát: Mgr. Hana Jansová

Vedoucí práce: Doc. PharmDr. Tomáš Šimůnek, Ph.D.

Název disertační práce:

STUDIUM MOŽNOSTÍ FARMAKOLOGICKÉ OCHRANY SRDEČNÍCH BUNĚK PŘED OXIDAČNÍM STRESEM A ANTRACYKLINOVÝMI CYTOSTATIKY

I když je rozvoj kardiovaskulárních onemocnění spojen s mnoha rizikovými faktory, předpokládá se, že v mnoha z nich hraje důležitou roli oxidační stres. K jeho vzniku může přispívat i produkce volných radikálů katalyzovaná volnými ionty železa, při které je tvořen velmi reaktivní a toxický hydroxylový radikál. Možnou strategií bránící propagaci oxidačního stresu může být chelatace volného železa. Použití klasických chelátorů železa u patologických stavů bez přetížení organismu železem může být ale spojeno s rizikem toxicity v důsledku deplece železa. Z tohoto důvodu se tato práce zabývá nejen studiem kardioprotektivních vlastností chelátorů železa, ale také od nich odvozených prochelátorů. V této práci jsme se věnovali prochelátorům železa, které nemají téměř žádnou afinitu k iontům železa, dokud nejsou aktivovány v patologických podmínkách oxidačního stresu. Dlouhou dobu se předpokládalo, že oxidační stres je i hlavní příčinou antracyklinové kardiotoxicity, avšak nedávné studie se od této teorie odvrací. V druhé části této práce jsme se proto zaměřili na studium možností farmakologické protekce u antracyklinové kardiotoxicity pomocí katalytických inhibitorů topoisomerasy II a látek poskytujících oxid dusnatý a určení jejich vlivu na antiproliferační účinnost antracyklinů.

Studované chelátory železa byly účinné u oxidačního poškození kardiomyocytů, avšak byla u nich stanovena dávkově závislá toxicita způsobená deplecí železa. Nejvýhodnější poměr protektivního účinku a vlastní toxicity vykázal chelátor salicylaldehydisonikotinoylhydrazon (SIH). Z hodnocených prochelátorů železa pak byl nejvýhodnější prochelátor s boronylovou chránící skupinou odvozený od SIH, BSIH. Nebyla u něj pozorována téměř žádná vlastní toxicita ani v dlouhodobých experimentech a navíc významně bránil oxidačnímu poškození kardiomyocytů. Zjistili jsme, že BSIH je stabilní látkou, avšak po aktivaci na chelatačně účinný

SIH, dochází k rychlému rozkladu této molekuly. Hlavním rozkladným produktem je salicylaldehyd, který si zachovává významné chelatační a tím i protektivní vlastnosti. Prochelátor železa BSIH je tudíž velmi nadějnou látkou vhodnou pro další hodnocení.

V další části této práce jsme se snažili přispět k objasnění mechanismů vedoucích k rozvoji antracyklinové kardiotoxicity a studiu možností farmakologické kardioprotekce. Nebyly jednoznačně potvrzeny kardioprotektivní vlastnosti látek zvyšujících hladiny oxidu dusnatého - anorganických dusičnanů či dusitanů i molsidominu. Molsidomin působil ve vysokých koncentracích rozklad antracyklinů, naopak v nízkých koncentracích zesiloval jejich antiproliferační efekt. Dále jsme se pak zabývali kardioprotektivním účinkem katalytického inhibitoru topoisomerasy II, dexrazoxanu a zjistili jsme, že další katalytické inhibitory topoisomerasy II brání poškození izolovaných kardiomyocytů navozenému antracykliny a zároveň zesilují antiproliferační efekt antracyklinů. Naše výsledky proto potvrzují recentní teorii, že kardioprotektivní účinek dexrazoxanu je způsoben spíše inhibicí topoisomerasy II β v kardiomyocytech než chelatací železa.