

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biochemických věd

Kandidát: Eliška Macková

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

Název diplomové práce: *In vitro* hodnocení antiproliferativních účinků nových intracelulárních chelátorů železa

Aroylhydrazony jsou tridentální lipofilní chelátory železa s velmi dobrou prostupností do buněk. Jejich významný zástupce, salicylaldehyd isonikotinoyl hydrazon (SIH), vykázal v předchozích experimentech provedených na našem pracovišti velmi zajímavé antioxidační a antiproliferativní vlastnosti. Jeho hlavní nevýhodou je však nízká stabilita, daná rychlou hydrolyzou hydrazonové vazby. Z tohoto důvodu byla na katedře anorganické a organické chemie FaF UK připravena série devíti nových analogů SIH odvozených od aromatických ketonů.

Naše současná studie navazuje na předchozí experimenty s těmito látkami na našem pracovišti a zaměřuje se na další potenciální možnost využití nových aroylhydrazonů, a to aplikaci v protinádorové léčbě. Pro naše experimenty jsme použili buněčnou linii prsního adenokarcinomu MCF-7 a buněčnou linii HL60 odvozenou od lidské promyelocytární leukémie. Proliferační testy probíhaly po dobu 72 hodin, kdy byly buňky vystaveny působení látek nebo jejich kombinací.

U všech nových chelátorů byla zaznamenána statisticky významná antiproliferativní aktivita u obou buněčných linií. Výsledné hodnoty IC_{50} jednotlivých chelátorů na linii rakovinných buněk jsme porovnali s daty z toxicitní studie na linii neproliferujících buněk H9c2. U sedmi látek z devíti (v případě MCF-7 buněk) a pěti látek z devíti (v případě HL60 buněk) došlo v porovnání se SIH k několikanásobnému zvýšení selektivní toxicity vůči nádorovým buňkám oproti nenádorovým. Také bylo zjištěno výrazné snížení aktivity studovaných látek při vytvoření komplexů (chelátů) se železem, což potvrzuje závislost mechanismu jejich protinádorového účinku na chelataci železa. Inkubací dvou z chelátorů v kombinaci s blokátorem estrogenní signalizace tamoxifenem jsme zjistili, že dochází k vzájemné potenciaci antiproliferativních účinků těchto látek.

Tato studie prokázala antiproliferativní účinky nových analogů SIH, zároveň však odhalila další zajímavá témata pro další výzkum.