

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Eva Vandasová

Školitel: Doc. RNDr. Eva Kmoníčková, CSc.,

Doc. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.

Název diplomové práce: Vliv SERCA inhibitorů na produkci oxidu dusnatého a sekreci cytokinů v makrofágách

Seskviterpenové laktony rostlinného původu thapsigargin (TG) a trilobolid (TB) jsou silnými inhibitory Ca^{2+} -ATPázy sarko/endoplazmatického retikula (SERCA), zvyšují tak koncentraci intracelulárního vápníku. Navíc bylo zjištěno, že TG projevuje určité imunoterapeutické vlastnosti. Ničí pomalu proliferující a neproliferující buňky a inhibuje replikaci virů. Cílem práce bylo sledování imunomodulačního potenciálu těchto látek a látek chemicky rozdílných od seskviterpenických laktonů TG a TB, např. klotrimazolu, artemisininu, dihydroartemisininu a kurkuminu. Tato léčiva jsou rovněž spojena s inhibicí SERCA. Účinek byl analyzován na kulturách potkaních a myších residentních peritoneálních makrofágů. Produkce oxidu dusnatého (NO) zvířecími makrofágy byla stanovena pomocí Grisseova činidla po 24hodinové kultivaci. Hladiny cytokinů v supernatantu byly určeny metodou ELISA po 5-24hodinové kultivaci. Potkaní peritoneální makrofágy produkovaly vysoké množství NO po stimulaci TG a TB bez jakéhokoli imunitního stimulu (lipopolysacharid) v porovnání s ostatními testovanými SERCA inhibitory. Inhibiční účinky některých látek (kurkumin, klotrimazol) na produkci NO jsou spojeny s jejich cytotoxicitou. Sloučeniny, které jsou schopné stimulovat syntézu NO, jsou schopné vyvolat sekreci cytokinů (IFN- γ , TNF- α). Takový potenciál projevoval TG a TB. Produkce NO zůstala nezměněna v přítomnosti chelátoru vápníku TMB-8 a inhibitoru uvolňování vápníku ze sarko/endoplazmatického retikula dantrolenu. Závěr této diplomové práce je, že imunostimulační účinek je strukturně spojený se seskviterpenovými laktony a zdá se, že přímo nesouvisí se zvýšením intracelulárního vápníku vyvolaném TG a TB.

Práce byla podporována grantem GAČR 305/07/0061.