

Abstrakt

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biochemických věd

Kandidát: Dominika Pavlová

Školitel: RNDr. Miloslav Macháček, PhD.

Název diplomové práce: Aktivita nových akridinových barviv – *in vitro* studie

Akridinové deriváty jsou zkoumány pro svůj potenciál v léčbě mnoha nemocí, například nádorů, bakteriálních infekcí či malárie. V klinické praxi se v konvenční protinádorové chemoterapii uplatňuje například amsakrin působící jako topoisomerasový jed, který interaguje s DNA i s lidskou topoisomerasou II. Podobně působí i deriváty 9-aminoakridin-4-karboxamidů. V diplomové práci byla testována *in vitro* aktivita nově syntetizovaných derivátů 9-aminoakridin-4-karboxamidů a jiných derivátů odvozených od akridinu.

Cílem práce bylo zjištění, zda jsou studované látky s označením FK-8-HCl, FK-20-HCl, FK-27-HCl, FK-36-HCl, FK-42-HCl, FK-46-HCl, FK-48, FK-78-HCl, FK-97-HCl a FK-106 cytotoxické, v jaké koncentraci vykazují inhibici proliferace, jaký typ buněčné smrti indukují, a jestli inhibují lidskou topoisomerasu II.

Pro cytotoxicitní experimenty byla použita lidská epiteliální buněčná linie HeLa. Životaschopnost buněk byla stanovena metodou vychytávání neutrální červeně. Buňky byly vystaveny látkám v různých koncentracích po dobu 24 hodin při 37 °C. Jako parametr hodnotící cytotoxicitu byla vybrána hodnota IC₅₀. Pomocí gelové elektroforézy a testu dekaténace kDNA byla zjišťována inhibice lidské topoisomerasy II. Typ buněčné smrti jsme stanovili na buněčné linii HeLa pomocí luminiscenční metody pro určení apoptózy nebo nekrózy. Buňky byly vystaveny působení experimentálních látek po dobu 24 hodin, během kterých byl sledován nárůst luminiscence a fluorescence.

Z výsledků jednotlivých metod bylo určeno, že všechny studované akridinové deriváty inhibují proliferaci buněčné linie HeLa. Nejvyšší cytotoxicitu vykazovala látka FK-78-HCl s IC₅₀ = 1,06 ± 0,22 μM. S výjimkou FK-106 všechny látky působily inhibici topoisomerasy II. U většiny látek byla pozorována indukce apoptózy. S jistotou se nepodařilo určit typ buněčné smrti pouze u látek FK-27-HCl, FK-36-HCl a FK-106.