

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Jana Elbelová

Školitel: PharmDr. Alejandro Carazo, Ph.D.

Název diplomové práce: Studium vlivu přírodních ligandů na estrogenní receptor a potvrzení jejich účinků v buněčných kulturách

Estrogeny jsou jedním z hlavních ženských pohlavních hormonů. Jejich působení v organismu je zprostředkováno estrogenním receptorem (ER). Mezi fyziologické procesy, které ovlivňují, patří reprodukce, metabolismus kosti a kardiovaskulární funkce. Jejich dlouhodobě zvýšené hladiny však mohou vést k rozvoji karcinomu prsu.

Fytoestrogeny jsou přírodními ligandy estrogenního receptoru, ve velké míře přítomné ve stravě. Díky jejich estrogenním vlastnostem mohou být přínosné v terapii menopauzálních příznaků, mají schopnost se chovat ale také jako antiestrogenní látky. Navíc mohou být důležitými hráči při vzniku jiných onemocnění (např. karcinomu prsu). Proto je možné zvažovat jejich využití v terapii onemocnění estrogenního původu.

V rámci diplomové práce bylo vybráno šest látek, dva známé fytoestrogeny a čtyři z jejich nejvýznamnějších metabolitů (genistein, daidzein, S equol, O desmethylangolensin, 2-(R, S)-2-(4-hydroxyfenyl) propionová kyselina, 4 ethylfenol), u kterých bylo následně studováno ovlivnění genové exprese pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR). Zároveň byla stanovována cytotoxicita těchto látek. Použity byly MCF7/S0.5 buňky přirozeně exprimující ER a jejich fulvestrantový derivát MCF7/182R-6.

Toxicita byla testována na různých koncentracích fytoestrogenů. Nejtoxičtější látkou byl v obou buněčných liniích S-equol v koncentraci 100 μM , pro který viabilita dosahovala 50 % a snižovala se s koncentrací. Ostatní látky v testovaných koncentracích neprokázaly významnou toxicitu. Výsledky genové exprese ukazují vysokou celkovou expresi vybraných cílových genů ER (TFF1 a ESR1), ale současně rozdílnost v závislosti na koncentraci i typu buněčné linie. Všeobecně, v linii MCF7/S0.5 byly hodnoty vyšší pro všechny otestované látky. Nejvyšší estrogenní aktivitu prokázal daidzein, a proto byl vybrán pro doplňující experimenty. Výsledky demonstrují, že aktivace ER je závislá na koncentraci. Celkově výsledky ukazují, že

jsou vybrané fytoestrogeny silnými estrogenními ligandy. Naznačují ale, že jejich účinky mohou být zprostředkovány jinak než jen přímou interakcí s receptorem.