

## **ABSTRAKT**

---

**Univerzita Karlova**

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra farmakologie a toxikologie**

**Studentka:** Tereza Vyoralová

**Školitel:** PharmDr. Alejandro Carazo Ph.D.

**Název diplomové práce:** Studium exprese a toxicity derivátů katecholu v prsních nádorových buněčných liniích

Estrogeny v lidském organismu mají několik důležitých funkcí, mimo jiné hrají významnou roli při vzniku a rozvoji karcinomu prsu. Své účinky uplatňují vazbou na estrogení receptory (ER) a vykazují komplexní spektrum účinků, například regulace reprodukce, menstruačního cyklu, funkce mozku, kostní denzity či mobilizace cholesterolu. Navíc přítomnost a množství ER v prsním karcinomu je v současnosti využíváno jako jeden z nejdůležitějších prediktivních biomarkerů u pacientů trpících tímto onemocněním. Výskyt a aktivita ER koreluje s léčebnou odpovědí karcinomu prsu na hormonální léčbu a s pacientovou prognózou. Navzdory intenzivnímu výzkumu je karcinom prsu stále řazen mezi nádory s nejvyšší letalitou.

Katecholy jsou organické sloučeniny, které se vyskytují v potravě jako polutanty, ale i v lidském organismu, kde hrají důležitou roli jako prekurzory neurotransmiterů. Díky přítomnosti fenolických skupin ve své struktuře jsou katecholy strukturálně podobné polyfenolům. Je známo, že sloučeniny typu polyfenolů mají pozitivní vliv na snížení incidence karcinomu prsu. Přesto doposud nebyl jejich možný účinek v rozvoji a progresi karcinomu prsu zcela prozkoumán.

V této diplomové práci jsme se zabývali studiem cytotoxické aktivity devíti vybraných látek odvozených od základní struktury katecholu v prsních nádorových buněčných liniích, a to v buněčné linii MCF7/S0.5 a ve fulvestrant rezistentním derivátu MCF7/182R-6. Následně byla testována míra ovlivnění genové exprese estrogen responsivních genů trefoil factor 1 (TFF1) a estrogen receptor 1 (ESR1) těmito látkami. Výsledky ukazují, že v obou buněčných liniích jsou testované látky dobře snášené, a

to i v nejvyšší testované koncentraci. Studium genové exprese naznačilo schopnost těchto derivátů aktivovat ER, a zvýšit tak aktivitu cílových genů přímou interakcí s receptorem, ale pravděpodobně i nepřímou aktivitou. Zejména látka 4-chloropyrokatechol (4-CPC) vykazovala v buněčné linii MCF7/S0.5 ve srovnání s estradiolem silně zvýšenou expresi TFF1 a srovnatelnou aktivitu pro ESR1. Proto byla vybrána pro podrobnější studium v šesti různých koncentracích. V buněčné linii MCF7/182R-6 byla aktivita katecholů poměrně odlišná. Oproti parenterální buněčné linii byla exprese TFF1 významně snížena, ale u ESR1 byly výsledky srovnatelné. Tyto výsledky dokazují, že testované látky jsou schopné interakce s ER. Díky tomu lze deriváty katecholu studovat do větší hloubky jako nadějně látky v ER zprostředkovaných fyziologických procesech a mohou sloužit jako základní struktura pro vývoj nových aktivních molekul.