

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Martin Mašín

Školitel: PharmDr. Anna Jirkovská, Ph.D.

Název diplomové práce: Vliv resveratrolu a kyseliny gambogové na poškození DNA neonatálních potkaních kardiomyocytů vyvolané daunorubicinem.

DNA topoizomerasy jsou skupinou enzymů, které jsou schopny měnit topologii DNA pomocí přechodných jednořetězcových nebo dvouřetězcových zlomů (DSB) během fundamentálních procesů jako je replikace a transkripce. Inhibice topoizomerasy II (TOP II) je hlavním mechanismem účinku některých protinádorových léčiv, včetně antracyklinových antibiotik (ANT; např. daunorubicin). Jejich působením dochází k tvorbě DSB a později k apoptóze. Některé další inhibitory TOP II, které působí jiným mechanismem, mohou ovlivňovat vznik DSB nebo jiného poškození DNA, a tak modulovat také účinek ANT.

V této diplomové práci jsme studovali poškození DNA v neonatálních potkaních kardiomyocytech vyvolané daunorubicinem (DAU) a jeho hlavním metabolitem daunorubicinolem (DAUnol) a vliv dvou přírodních látek a inhibitorů TOP II, resveratrolu (RES) a kyseliny gambogové (GA), na poškození DNA vyvolané DAU dvěma odlišnými metodami. Stanovovali jsme míru fosforylace histonu H2AX (γ -H2AX) pomocí imunoblotu a porovnali s výsledky získanými pomocí kometového testu. Sledovali jsme jak míru poškození vyvolanou jednotlivými látkami, tak i kombinace RES a GA s DAU.

Na základě výsledků lze konstatovat, že DAU i DAUnol (1,2 μ M) způsobují poškození DNA, které je závislé na čase expozice – stoupá ve sledovaném rozmezí od 1,5 do 6 hod. Nicméně tento trend je patrný pouze u γ -H2AX. Samotný RES (1, 10, 100 μ M) nevyvolal poškození DNA a v koncentraci 100 μ M statisticky signifikantně snížil γ -H2AX způsobenou DAU. To bylo patrné také v kometovém testu, přestože rozdíl byl menší a nedosáhl signifikance. Samotná GA (1 μ M) významně zvýšila signál γ -H2AX i kometového testu a zvýšila i poškození DNA způsobené DAU.