

## **ABSTRAKT**

**Univerzita Karlova**

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra farmakologie a toxikologie**

**Studentka:** Dominika Kleplová

**Školitel:** PharmDr. Alejandro Carazo, PhD.

**Název diplomové práce:** Studium exprese a toxicity derivátů katecholu v buněčné linii MCF-7

Estrogeny plní v lidském organismu mnoho důležitých funkcí. Působí vazbou na estrogení receptory (ER) a tím regulují reprodukci, menstruační cyklus, kostní denzitu, metabolismus cholesterolu nebo mozkové funkce. Významnou úlohu mají také v rozvoji a vzniku karcinomu prsu, kde je množství exprimovaných ER využíváno jako velmi důležitý biomarker u pacientů, kteří tímto onemocněním trpí. Karcinom prsu je i navzdory neustále probíhajícímu výzkumu považován za nádor s nejvyšší úmrtností.

Katecholy jsou organické sloučeniny. V lidském organismu se mohou objevovat jako metabolity při degradaci benzenu a estrogenů anebo dalších endogenních sloučenin jako jsou neurotransmitery a jejich prekurzory. Je známo, že katecholy se v organismu účastní redoxních dějů, působí antioxidačně i toxicky, narušují funkci proteinů a způsobují zlomy v DNA. Předmětem výzkumu je jejich pozitivní vliv na terapii karcinomu prsu, nicméně ten není ještě zcela prozkoumán.

Předmětem této diplomové práce je studium cytotoxické aktivity u třinácti vybraných derivátů katecholu v prsní nádorové buněčné linii MCF-7/S0.5. V buněčné linii MCF-7/S0.5 byl ve druhé části experimentu testován vliv těchto látek v koncentraci 10  $\mu\text{M}$  na genovou expresi estrogen responsivních genů Estrogen Receptor 1 (ESR1) a Trefoil Factor 1 (TFF1).

Výsledky ukazují, že vybrané deriváty katecholů nejsou toxické v relevantních koncentracích, ve kterých by se mohly nacházet v organismu. Nejnižší cytotoxickou aktivitu vykazovala látka 2-aminofenol (2-APh). U této látky se ve všech koncentracích projeví proliferativní účinky, které byly nejvyšší v koncentraci 100  $\mu\text{M}$  a 50  $\mu\text{M}$ , kde

původní hodnoty narostly až o 60 % oproti kontrolnímu vzorku (DMSO 0.1 %). V těchto koncentracích působily proliferativně také další deriváty. Cytotoxická aktivita se zvyšovala se snižující se koncentrací roztoků derivátů. V nejnižších koncentracích 10  $\mu$ M a 1  $\mu$ M se cytotoxicky projeví jen látky 4-MC a 3-MOC.

Experiment na genovou expresi, ukázal, že většina látek je schopna aktivovat ER, a tím zvýšit aktivitu cílových genů přímou i nepřímou interakcí jednotlivých látek s estrogením receptorem. Především derivát pyrokatechol (PC) se ukázal být silným aktivátorem genu ESR1, kde v porovnání s estradiolem (který se projevil represivně) vykazoval několikanásobně vyšší aktivitu. U genu TFF1 byla potom exprese ve srovnání s estradiolem obdobná.

Deriváty katecholu mohou mít po důkladnějším prostudování místo, jak v prevenci vzniku nádorových onemocnění, tak při vývoj nových potenciálních látek použitelných v protinádorové terapii.