

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Adriana Vrobelová

Školitel: prof. PharmDr. Tomáš Šimůnek, PhD.

Názov diplomovej práce: Nové inhibitory topoizomerázy II - štúdia antiproliferačných účinkov a vplyvu na protinádorovú aktivitu antracyklínov

Napriek svojej dávково obmedzujúcej kardiotoxicite patria antracyklíny (ANT) medzi najpoužívanejšie a najefektívnejšie protinádorové liečivá. Jediným registrovaným liečivom k prevencii vzniku ANT kardiotoxicity je dexrazoxán, ktorého kardioprotektívne účinky sa aktuálne pripisujú interakcii s topoizomerázou 2 (TOP2) beta. Táto relatívne nová hypotéza poskytuje priestor pre objav a štúdium nových inhibítorov TOP2, ktoré by mohli byť použité ako výhodnejšie kardioprotektívne liečivá. Zásadnou podmienkou pre použitie potenciálneho kardioprotektíva je však absencia negatívneho ovplyvnenia protinádorovej účinnosti ANT.

V tejto práci sme študovali antiproliferačnú aktivitu nových látok odvodených od parentnej molekuly BNS-22, ktorá je katalytickým inhibítorom TOP2 a prejavila kardioprotekčnú aktivitu. Okrem toho sme študovali aj ich vplyv na antiproliferačný účinok daunorubicínu (DAU) pre objasnenie kompatibility v prípade kombinovaného použitia s ANT. Dané experimenty boli uskutočnené na leukocytárnej bunkovej línii HL-60 za pomoci MTT testu cytotoxicity. Ďalej sme testovali inhibičnú aktivitu týchto látok voči TOP2 alfa izoforme prostredníctvom dekatečnej eseji. TOP2 alfa sa pokladá za kľúčový cieľ pre aktivitu TOP2 jedov, a tak bolo vhodné objasniť aj túto aktivitu a korelovať s predchádzajúcim experimentom.

Výstupom tejto práce bolo zistenie, že všetky skúmané inhibítory majú vlastnú antiproliferačnú aktivitu, a tiež významne inhibujú TOP2 alfu. Napriek tomu však nepotláčali protinádorovú aktivitu DAU. Tieto študované látky tak majú potenciál v kardioprotekčnom použití a sú vhodné k nadväzujúcemu výskumu v tejto oblasti.