

## Souhrn

V této dizertační práci byly studovány: 1) potenciálně kardioprotektivní účinky deferipronu na modelu daunorubicinem navozené chronické kardiotoxicity u králíků, 2) úloha apoptotické buněčné smrti při rozvoji antracyklinové kardiotoxicity, 3) kardioprotektivní účinky dexrazoxanu vůči chronické antracyklinové kardiotoxicitě se zaměřením na ochranu kardiomyocytů před programovanou buněčnou smrtí a oxidačním stresem a 4) časový sled změn vybraných parametrů v průběhu rozvoje chronické antracyklinové kardiotoxicity.

Na leukemické buněčné linii bylo ukázáno, že deferipron (1-300  $\mu\text{mol/l}$ ) nesnižuje protinádorový účinek daunorubicinu, naopak při vyšších koncentracích deferipronu byla pozorována sumace antiproliferativních účinků obou látek. Ve vlastní kardioprotektivní studii však podání deferipronu nezabránilo daunorubicinem navozené mortalitě, srdeční dysfunkci, morfologickým změnám v myokardu, nárůstu srdečního troponinu T a stejně tak peroxidaci lipidů v myokardu. Tyto výsledky kontrastují s předešlými pozitivními závěry *in vitro* studií, a tudíž značně mění dosavadní pohled na deferipron jako na potenciální kardioprotektivum vůči antracyklinové kardiotoxicitě. Získané výsledky společně s předchozími nálezy navíc naznačují, že role železa a jeho chelatace při antracyklinové kardiotoxicitě je mnohem složitější než se dosud předpokládalo a že se mohou do rozvoje tohoto patologického stavu zapojovat další mechanismy, nezávislé na železem katalyzované tvorbě reaktivních forem kyslíku.

Studium apoptotické buněčné smrti na *in vitro* modelu antracyklinové kardiotoxicity odhalilo, že již velmi nízké koncentrace antracyklinů (snadno dosažitelné v klinické praxi) spolehlivě navozují tento typ buněčné smrti. V souladu s literárními údaji bylo zjištěno, že při zvýšení koncentrace daunorubicinu nad 3  $\mu\text{mol/l}$  pravděpodobně začíná převažovat neprogramovaná (nekrotická) buněčná smrt nad apoptotickou. Byla prokázána i dávkově závislá zvýšená aktivita kaspáz 3 a 9, což naznačuje účast vnitřní (mitochondriální) apoptotické cesty a její důležitou roli v programované buněčné smrti navozené daunorubicinem u H9c2 buněk. Vnější cesta a cesta spojená s endoplazmatickým/sarkoplazmatickým retikulem se naproti tomu nezdají být zapojeny.

Podání dexrazoxanu dokázalo velmi účinně zabránit daunorubicinem navozenému předčasnému úhynu zvířat, rozvoji systolické dysfunkce a zvýšení plazmatických koncentrací srdečních troponinů. Dexrazoxan významně chránil kardiomyocyty před progresivní degenerací a jejich následným zánikem neprogramovanou smrtí. Podání dexrazoxanu též prokazatelně zabránilo rozvoji remodelace myokardu levé komory navozené daunorubicinem. Poprvé bylo ukázáno, že dexrazoxan chrání kardiomyocyty před programovanou buněčnou smrtí způsobenou antracykliny. Daunorubicin navodil komplexní apoptotickou signalizaci, přičemž dexrazoxan dokázal účinně blokovat všechny významné spouštěcí cesty apoptotické kaskády. Tato studie ukázala, že inhibice apoptózy může být významnou součástí kardioprotektivního účinku dexrazoxanu vůči antracyklinové kardiotoxicitě. Navíc bylo zjištěno, že potlačení lipoperoxidace nemusí hrát zásadní úlohu v kardioprotekci navozené dexrazoxanem. Tato data tedy podporují současnou výzvu k přehodnocení klasické "ROS and iron hypothesis" patogeneze antracyklinové kardiotoxicity a mechanismů kardioprotekce navozené dexrazoxanem.

V závěrečné části byl poprvé zdokumentován dynamický rozvoj funkčních, morfologických a dalších změn v myokardu levé komory v průběhu rozvoje daunorubicinové kardiotoxicity. Od 8. aplikace cytostatika (kumulativní dávky 400  $\text{mg/m}^2$ ) byl zaznamenán signifikantní pokles systolické funkce levé komory společně se zvýšením plazmatických koncentrací troponinů a rozvojem pokročilých degenerativních změn myokardu. Analýzy s jednotlivými substráty specifickými pro různé matrixové metaloproteinázy poskytly obdobné výsledky s tendencí ke zvýšení jejich aktivity v první fázi pokusu, následnou stabilizací a signifikantním vzestupem aktivity v závěru experimentu. Stežejní roli lze přisoudit především aktivitě MMP-12. V polovině rozvoje chronické antracyklinové kardiotoxicity bylo zaznamenáno významné zvýšení markerů oxidačního stresu. Další vývoj parametrů oxidačního stresu naznačoval, že změny nemají kumulativní charakter a že jejich maximální nárůst předchází systolické dysfunkci levé komory a významným morfologickým změnám. Tyto výsledky tedy naznačují, že oxidační stress může být spíše spouštěcím než exekutivním činitelem v rozvoji chronické antracyklinové kardiotoxicity.