Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biochemických věd

Kandidát: Lucie Kolbabová, DiS.
Školitel: Doc. PharmDr. Tomáš Šimůnek, Ph.D.
Název diplomové práce: Studium antiproliferačních vlastností série nových aroylhydrazonových chelátorů iontů železa

Aroylhydrazony jsou tridentální lipofilní chelátory železa s dobrou prostupností do buněk. V posledních desetiletích byla prokázána mimo jiné také výrazná antiproliferativní aktivita některých látek této skupiny. Významným zástupcem aroylhydrazonů je perorálně účinný chelátor salicylaldehyd isonikotinoyl hydrazon (SIH), který v předešlých experimentech realizovaných na našem pracovišti prokázal výraznou antiproliferativní aktivitu a schopnost chránit buňky před poškozením oxidačním stresem. Jeho hlavní nevýhodou je však nízká stabilita, daná rychlou hydrolýzou hydrazonové vazby ve vodném prostředí. Z tohoto důvodu byla v minulých letech na KAOCH FaF UK navržena a syntetizována analoga SIH, odvozená od aromatických ketonů, která prokázala signifikatně vyšší stabilitu v králičí plazmě v porovnání s parentní látkou.

Cílem této studie je navázat na předchozí experimenty a zaměřit se na další strukturní modifikace mateřské látky SIH s jejich dopadem na antiproliferativní účinnost. Tato práce byla prováděna na buněčné linii prsního adenokarcinomu MCF-7, proliferativní testy probíhaly po dobu 72 hodin, kdy byly buňky vystaveny účinkům pozorovaných látek a vyhodnoceny metodou vychytávání neutrální červeně.

Výsledky těchto pokusů ukázaly u všech studovaných aroylhydrazonových derivátů statisticky významné, dávkově závislé snížení buněčné proliferace, ovšem u některých látek až ve velmi vysokých koncentracích. Pět z devíti látek prokázalo zvýšení antiproliferativní aktivity ve srovnání s mateřskou látkou SIH. Redukce hydrazonové vazby vedla k výraznému snížení účinnosti, zatímco bromace aromatického kruhu v ketonové části neměla na antiproliferativní účinnost zásadní vliv. Rozvětvení alkylového řetezce na hydrazonovém uhlíku vedlo v jednom případě ke zvýšení, ve druhém ke snížení účinku.

Získané hodnoty IC_{50} byly dále porovnány s daty toxicitní studie na linii neonatálních potkaních kardiomyocitů H9c2. U pěti z devíti látek došlo v porovnání se SIH k několikanásobnému zvýšení selektivní toxicity vůči nádorovým buňkám oproti nenádorovým.