

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát:

Mgr. Eliška Potůčková

Školitel:

Doc. PharmDr. Tomáš Šimůnek, Ph.D.

Název disertační práce:

Studium antiproliferačních účinků nových chelátorů železa

Chelátory železa představují zajímavou skupinu potenciálních protinádorových léčiv, ale také léčiv schopných chránit citlivé tkáně před oxidačním stresem. Tato práce se zabývá především designem a syntézou nových chelátorů železa odvozených od struktury salicylaldehyd isonikotinoyl hydrazonu (SIH) a úvodním studiem jejich farmakologických a toxikologických vlastností. Antiproliferační účinky těchto látek byly studovány na buněčné linii lidského prsního adenokarcinomu a linii lidské promyelocytární leukémie a jejich možná nespecifická toxicita na buněčné linii, odvozené od neonatální potkaní srdeční tkáně. Během této studie byly popsány některé nové vztahy závislosti chemické struktury a účinku, které budou využity k dalšímu výzkumu. V druhé části této práce byla prověřována možnost souběžného podání chelátorů železa a léčiv používaných v terapii rakoviny prsu. Zde byly identifikovány antracyklinové antibiotikum doxorubicin a zejména pak antagonist estrogenních receptorů tamoxifen jako léčiva potenciálně vhodná pro kombinovanou léčbu s použitím chelátorů železa. Dále byla sledována biologická aktivita thiosemikarbazonových chelátorů, kde byla opět popsána závislost struktur chelátorů a jejich biologických vlastností. U jednoho z nejnadějnějších thiosemikarbazonových chelátorů identifikovaných za posledních několik let byla charakterizována jeho biologická aktivita, a chelatační a antiproliferační aktivity jeho nedávno identifikovaných metabolitů první fáze biotransformace. Bylo zjištěno, že metabolity jsou o několik řádů méně antiproliferačně aktivní než mateřská látka a netoxické. Dále byla studována schopnost chelátorů železa chránit srdeční buňky před oxidačním poškozením a před antracyklinovou toxicitou. Náš výzkum umožnil popsat závislosti a

souvislosti důležité pro další vývoj selektivních antiproliferačních chelátorů železa a také některé nové poznatky, týkající se protektivního působení chelátorů železa na srdeční tkáň.