

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Bc. Dorota Turoňová

Školitel: RNDr. Miloslav Macháček, Ph.D.

Konzultant: doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.

Název diplomové práce: *In vitro* hodnocení cytotoxického působení nových potenciálních antituberkulotik ze skupiny aromatických nitrolátek

Každoročně se objeví více než 10 milionů nových případů onemocnění tuberkulózou. Nedostatek a nedostupnost léků, špatná diagnostika, ale především nevhodná léčba komplikují eradikaci tuberkulózy. Už tak závažné onemocnění se v posledních letech stává ještě závažnějším, a to hlavně výskytem lékově rezistentní tuberkulózy, především tzv. MDR-TB a XDR-TB. Díky chromozomálním mutacím, které bakterie činí rezistentní k lékům, je potřeba stále vyvíjet účinné nové látky, které by nahradily dosavadní léky, které jsou často toxické a s tím je spojen výskyt nežádoucích účinků.

Výzkumná skupina z Katedry organické a bioorganické chemie, Farmaceutické fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy zabývající se řadu let výzkumem nových antituberkulotik vytvořila nové struktury aromatických nitrolátek s velmi vysokým antimykobakteriálním účinkem. Cílem této diplomové práce bylo *in vitro* stanovit cytotoxicitu devíti nových látek z této skupiny.

Hodnocení cytotoxicity bylo prováděno na nenádorových buněčných liniích 3T3 a HaCaT. Pomocí testu vychytávání neutrální červeně byla stanovena životaschopnost buněk. Následně byla za použití konfokální mikroskopie pořízena fotografická dokumentace buněk značených specifickými fluorescenčními sondami MitoTracker Red CMXRos, Hoechst 33342 a ActinGreen 488. Díky těmto sondám bylo možné zvýraznit mitochondrie, jádra buněk a aktinová vlákna v buňce a zhodnotit vliv cytotoxického účinku látek na tyto buněčné struktury.

Díky cytotoxicitním experimentům jsme zjistili, že látky nevykazují žádnou, nebo jen nízkou toxicitu až do limitu jejich rozpustnosti v kultivačním médiu a fotografická dokumentace rovněž potvrdila díky nepřítomnosti změn u buněčných organel netoxický účinek za použitých experimentálních *in vitro* podmínek. Všechny látky se jeví jako velice nadějní kandidáti pro další preklinické hodnocení potenciálních AT.

Klíčová slova: antituberkulotika, *in vitro* hodnocení cytotoxicity, aromatické nitrolátky, substituované oxadiazoly, cytotoxicita, test vychytávání neutrální červeně, fluorescenční mikroskopie