

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Mgr. Martin Ambrož
Školitel: Prof. RNDr. Lenka Skálová, Ph.D.
Název disertační práce: Seskviterpeny v protinádorové terapii.

Nedílnou součástí léčby onkologických onemocnění je chemoterapie. V současnosti se ukazuje jako výhodnější kombinovaná terapie, složená z více druhů protinádorových látek. Kombinovaná terapie omezuje pravděpodobnost rozvoje rezistence, zároveň umožňuje podávat nižší jednotlivé dávky a tím předcházet rozvoji nežádoucích účinků spojených s působením proti jiným tkáním. Nově zkoumanými složkami kombinované terapie jsou i přírodní látky, konkrétně seskviterpeny.

Cílem disertační práce bylo studovat účinky silice voskovníku červeného (*Myrica rubra*, MEO) a vybraných seskviterpenů v kombinované protinádorové terapii. Zaměřili jsme se nejen na potenciální schopnost seskviterpenů zvýšit účinnost klasických cytostatik (doxorubicin, oxaliplatin, 5-fluorouracil), ale i na problematiku možných interakcí seskviterpenů s léčivými, které by mohly být způsobené modulačními účinky seskviterpenů na enzymy metabolizující léčiva a další xenobiotika. K experimentům jsme využili řadu buněčných nádorových i nenádorových linií, primární kultury izolovaných hepatocytů i *in vivo* modely zdravých i tumorizovaných myší

Zjistili jsme výrazný antiproliferační účinek MEO proti nádorovým buňkám střevní linie HCT-8, HT-29, SW480, SW620 a Caco-2. MEO byla schopna zvýšit účinek doxorubicinu (DOX) v nádorových buňkách. Zvýšení účinku bylo spojené se zvýšením intracelulární koncentrace DOX a zvýšením produkce reaktivních forem kyslíku (ROS). V kultuře hepatocytů nedošlo vlivem MEO ke snížení viability ani ke změnám intracelulární koncentrace DOX či produkce ROS. Seskviterpeny β -karyofylen (CAR), β -karyofylenoxid (CAO), α -humulen (HUM), *trans*-nerolidol (NER) a valencen (VAL), tvořící hlavní složky MEO, byly dále testovány na nádorových liniích samostatně a v kombinaci s vybranými cytostatiky DOX, 5-fluorouracilem (FU) a oxaliplatinou (OxPt). Všechny seskviterpeny (kromě CAR) byly schopné zvyšovat účinek DOX v linii Caco-2. V kultuře hepatocytů se neprojevil cytotoxický účinek. Účinek FU a OxPt byl

schopen zvyšovat hlavně CAO. V další studii jsme využili ovariální linie s různou citlivostí k DOX a dvě lymfoblastové linie, citlivou a od ní odvozenou DOX rezistentní linii se zvýšenou expresí lékového přenašeče ABCB1. Seskviterpeny byly schopny zvyšovat účinek DOX ve všech liniích, s výjimkou linie rezistentní k DOX, ačkoli došlo k výraznému nárůstu intracelulární koncentrace DOX a k inhibici transportéru ABCB1. Při pokusech *in vivo* na tumorizovaných myších nedošlo vlivem seskviterpenů ke změnám koncentrace DOX v tumoru, ani se nezměnila velikost tumoru.

V *in vitro* studiích potenciálních inhibičních účinků seskviterpenů na enzymy metabolizující xenobiotika jsme zjistili výraznou schopnost seskviterpenů inhibovat cytochromy P450 (CYP). Aktivitu enzymů redukujících karbonylové sloučeniny a konjugačních enzymů seskviterpeny neinhibovaly. *In vivo*, v myších játrech a tenkém střevu, naopak došlo vlivem CAO a NER ke zvýšení aktivity a exprese CYP2B, 3A a 2C. V játrech dále došlo ke zvýšení aktivity aldo-ketoreduktázy 1C, karbonylreduktázy a sulfotransferázy. V tenkém střevu byla snižena aktivita NAD(P)H-chinon oxidoreduktázy 1.

Výsledky dizertační práce ukazují možný pozitivní přínos seskviterpenů v terapii nádorových onemocnění. Avšak při jejich použití v terapii je třeba mít na zřeteli jejich schopnost modulovat aktivitu enzymů metabolizujících xenobiotika, což naznačuje možnost interakcí s léčivými látkami.