
Kardio Tox In Vivo

[Personální obsazení](#) [Publikace](#)



Náš výzkum je úzce koordinován s ostatními laboratořemi skupiny **KardioTox Hradec Králové**. Zaměřujeme se na **kardiovaskulární toxicitu protinádorových léčiv**, zejména těch, která vyvolávají srdeční selhání, a **na možnosti farmakologické kardioprotekce**. Hlavním tématem je kardiotoxicita **antracyklinových cytostatik (ANT, např. doxorubicin nebo daunorubicin)**. Dále se zabýváme studiem toxicity novějších biologicky cílených léčiv, jako jsou inhibitory tyrozinkináz (sunitinib) a inhibitory proteazomu (bortezomib/karfilzomib). Naším cílem je poskytovat vysoce kvalitní experimentální a translační výzkum v oblasti kardio-onkologie.

U ANT kardiotoxicity studujeme molekulární mechanismy vzniku této orgánové toxicity. Zajímá nás zejména **úloha topoizomerázy II beta (TOP2B)** a její “poisoning” ANT, který navozuje **poškození DNA** a spouští **odpověď na poškození DNA** (“DNA damage response”, DDR) v srdci.

Zaměřujeme se také na **mechanismy účinku klinicky používaného kardioprotektiva dexrazoxanu (DEX)**. Naše nedávná práce ukazuje, že jeho kardioprotektivní účinky **nejsou zprostředkovány chelatací železa**, jak se dosud předpokládalo. DEX však působí jako **katalytický inhibitor TOP2B**, čímž zabraňuje “poisoning” enzymu antracykliny, a proto v srdci nedojde k poškození DNA a následné odpovědi na poškození DNA.

Zkoumáme také **nová farmakologická kardioprotektiva cílená na TOP2B**. Ukázali jsme, že **deriváty DEX**, které jsou účinnější jako katalytické inhibitory TOP2B, jsou také účinnější v inhibici DDR navozené ANT, a tudíž účinnější jako kardioprotektiva. V tomto ohledu jsme identifikovali sloučeninu GK-667, proléčivo ICRF-193, jako slibné kardioprotektivum poskytující vysoce účinnou a na dávce závislou kardioprotekci v nižším dávkovém poměru k ANT než DEX. Kromě toho studujeme kardioprotektivní účinky **inhibitorů TOP2B strukturně odlišných od DEX**, včetně nově syntetizovaných sloučenin, abychom našli **TOP2B selektivní, účinné a bezpečné kardioprotektivum**. V poslední době se také zabýváme analýzou **signalizace DDR navozené ANT v srdci a nádorech in vivo** a její **farmakologickou modulací pomocí inhibitorů TOP2B a inhibitorů DDR**. Za tímto účelem jsme zavedli myší model s implantovanými lidskými nádorovými xenografty.

Personální obsazení

Vedoucí skupiny

- [Doc. PharmDr. Martin Štěřba, Ph.D.](#)

Postdoktorandi

- [PharmDr. Olga Lenčová](#) (rozená Popelová), Ph.D.
- [Mgr. Petra Kollárová](#) (rozená Brázdová), Ph.D.
- [Daniel Diaz Garcia, Ph.D.](#)

Bývalí členové skupiny

- [PharmDr. Jirkovský Eduard, Ph.D.](#) (bývalý doktorand a postdoktorand)
- [Mgr. Zuzana Pokorná, Ph.D.](#) (bývalá doktorandka)
- [Prof. MUDr. Vladimír Geršl, Ph.D.](#) (bývalý vedoucí skupiny)

Publikace

Úplný přehled publikací najdete v databázi [Scopus](#).

Přehled za posledních 10 let

- **26 odborných článků** v časopisech s IF
- AIS D1 článků – 19.2 %, AIS Q1 článků – 73.1 %
- Vedoucí skupiny jako korespondenční autor – 53.2 % (s výjimkou jednoho článku jsou všechny Q1)

Vybrané publikace

1. Pokorná Z., Kollárová-Brázdová P., Lenčová-Popelová O., Jirkovský E., Kubeš J., Mazurová Y., Adamcová M., Holečková M., Palička V., Šimůnek T., Štěřba M. Primary prevention of chronic anthracycline cardiotoxicity with ACE inhibitor is temporarily effective in rabbits, but benefits wane in post-treatment follow-up. *Clinical Science (London)*. 2022;136(1):139-161.
IF 6.876, AIS 1.456, AIS Q1
2. Jirkovský E., Jirkovská A., Bavlovič-Piskáčková H., Skalická V., Pokorná Z., Karabanovich G., Kollárová-Brázdová P., Kubeš J., Lenčová-Popelová O., Mazurová Y., Adamcová M., Lyon A. R., Roh J., Šimůnek T., Štěřbová-Kovaříková P., Štěřba M. Clinically Translatable Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity by Dexrazoxane Is Mediated by Topoisomerase II Beta and Not Metal Chelation. *Circulation Heart Failure*. 2021;14(11):e008209.
IF 10.447, AIS 4.093, AIS D1
3. Kollárová-Brázdová P., Lenčová-Popelová O., Karabanovich G., Kocúrová-Lengvarská J., Kubeš J., Váňová N., Mazurová Y., Adamcová M., Jirkovská A., Holečková M., Šimůnek T., Štěřbová-Kovaříková P., Roh J., Štěřba M. Prodrug of ICRF-193 provides promising protective effects against chronic anthracycline cardiotoxicity in a rabbit model in vivo. *Clinical Science (London)* 2021;135(15):1897-1914.
IF 6.876, AIS 1.456, AIS Q1
4. Pokorná Z., Jirkovský E., Hlaváčková M., Jansová H., Jirkovská A., Lenčová-Popelová O., Brázdová P., Kubeš J., Sotáková-Kašparová D., Mazurová Y., Adamcová M., Vostatková L., Holzerová K., Kolář F., Šimůnek T., Štěřba M. In vitro and in vivo investigation of cardiotoxicity associated with anticancer proteasome inhibitors and their combination with anthracycline. *Clinical Science (London)*. 2019;133(16):1827-1844.
IF 5.223, AIS 1.327, AIS Q1
5. Mladěnka P., Applová L., Patočka J, Costa V.M., Remiao F., Pourová J., Mladěnka A., Karlíčková J., Jahodář L., Vopršalová M., Varner K.J., Štěřba M.; TOX-OER and CARDIOTOX Hradec Králové Researchers and Collaborators. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Medicinal Research Reviews* 2018;38(4):1332-1403.
IF 9.791, AIS 2.096, AIS D1
6. Lenčová-Popelová O., Jirkovský E., Jansová H., Jirkovská-Vávrová A., Vostatková-Tichotová L., Mazurová Y., Adamcová M., Chládek J., Hroch M., Pokorná Z., Geršl V., Šimůnek T., Štěřba M. Cardioprotective effects of inorganic nitrate/nitrite in chronic anthracycline cardiotoxicity: Comparison with dexrazoxane. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2016;91:92-103.
IF 5.055, AIS 1.470, Q1
7. Štěřba M., Popelová O., Vávrová A., Jirkovský E., Kovaříková P., Geršl V., Šimůnek T. Oxidative stress, redox signaling and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection. *Antioxidants & Redox Signaling* 2013;18(8): 899-929.
IF 5.828, AIS 1.921, AIS D1/Q1