
Mezinárodní vědecký tým FaF UK a LF HK vyvinul jako první na světě selektivní inhibitory topoizomerázy II beta s potenciálem chránit srdce během chemoterapie

V Hradci Králové, 04. 06. 2025

Prestížní časopis *Nature Communications* zveřejnil unikátní výsledky výzkumu týmu CardioTox Hradec Králové

Antracyklinová antibiotika, jako jsou doxorubicin či daunorubicin, patří mezi klíčová protinádorová chemoterapeutika, jejichž použití je však limitováno závažnými toxickými účinky na srdce. Antracykliny poškozují kardiomyocyty prostřednictvím enzymu topoizomerázy II beta (TOP2B), což může vést až k srdečnímu selhání. Dosud jediným klinicky používaným kardioprotektivem je dexrazoxan, který ale není selektivní a inhibuje i alfa izoformu tohoto enzymu (TOP2A), která je přítomna v nádorových buňkách. To vyvolává obavy z oslabení protinádorového účinku antracyklinů a podstatně snižuje uplatnění kardioprotekce v klinické praxi. Ačkoliv je enzym TOP2 předmětem intenzivního výzkumu již od svého objevu v 70. letech minulého století, žádný TOP2B selektivní inhibitor vhodný pro tuto farmakologickou aplikaci nebyl dosud znám.

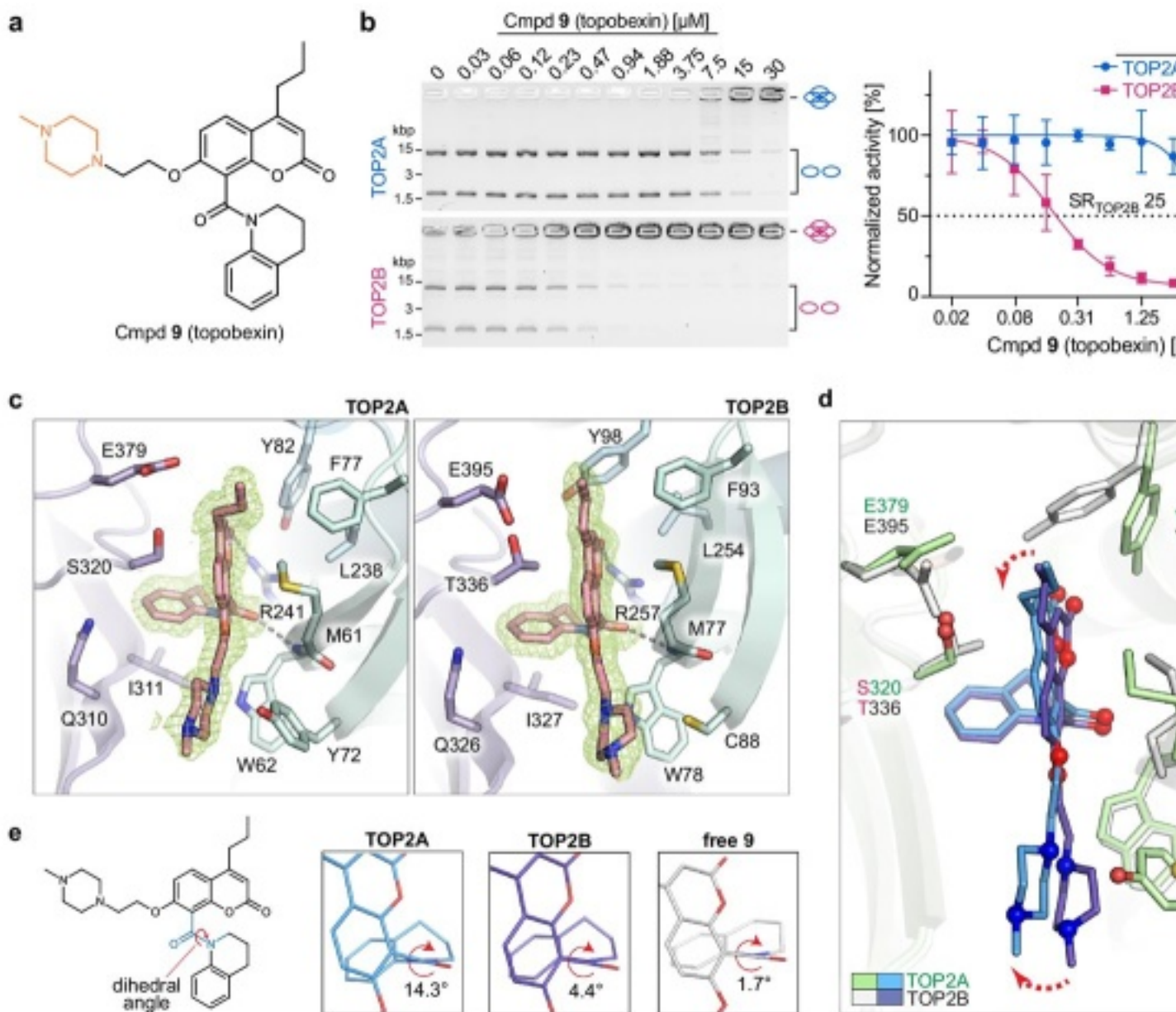
Objev jménem topobexin

Mezinárodní vědecký tým sdružený pod značkou **CardioTox Hradec Králové** svým předchozím výzkumem podstatně přispěl k objasnění mechanismu kardioprotektivního účinku dexrazoxanu a definoval TOP2B jako klíčový cíl pro kardioprotektivní intervenci. Nyní se tento kolektiv spojil s americkou **Mayo Clinic** a britskou **Newcastle University** a publikoval průlomový objev prvního selektivního inhibitoru TOP2B nazvaného topobexin. „*Ten cílí na zcela nové vazebné místo v ATPázové doméně enzymu a jako první sloučenina svého druhu preferenčně inhibuje aktivitu TOP2B prostřednictvím originálního mechanismu. Díky tomu si uchovává schopnost chránit myokard, aniž by narušoval protinádorový účinek antracyklinové chemoterapie.*“ objasňuje mechanismus účinku docent Martin Štěrbá, vedoucí výzkumné skupiny na Lékařské fakultě v Hradci Králové.

Topobexin prokázal výraznou kardioprotektivní účinnost *in vitro* na primárních kardiomyocytech a *in vivo* na modelu chronické antracyklinové kardiotoxicity u králíka, kde účinně zabránil jak strukturálním, tak i funkčním změnám myokardu navozených antracyklinem.

K tomuto objevu zásadně přispěl racionální design kandidátního léčiva založený na strukturní krystalografické analýze nového vazebného místa, které se liší mezi TOP2A a TOP2B. Tento objev otevírá cestu nejen k vývoji bezpečnějších kardioprotektivů, ale také k detailnímu studiu biologické role jednotlivých izoform TOP2.

Objevu si všiml i magazín *Scienmag*, který zveřejnil stručný článek o tomto objevu.



Hradečtí vědci na světové špičce

Tento úspěch je důkazem, že top-vědecké objevy vznikají i v České republice, a ne náhodou je výsledkem projektu **NETPHARM** podpořeného z výzvy **MŠMT Špičkový výzkum**.

Na studii se z Lékařské fakulty v Hradci Králové UK podílel výzkumný tým doc. Martina Štěrbý (spoluautorkami jsou Dr. Olga Lenčová a Dr. Petra Kollárová). Do multidisciplinární spolupráce se dále zapojily tři týmy Farmaceutické fakulty v Hradci Králové UK (pod vedením doc. Jaroslava Roha, prof. Tomáše Šimůnka a doc. Petry Štěrbové) a tým Dr. Matthew Schellenberga z Mayo Clinic (USA) a prof. Caroline Austin z Newcastle University (UK).

Duševní vlastnictví vázané k tomu objevu a jeho aplikační potenciál směrem do praxe je chráněn **společným mezinárodním patentem obou fakult UK a Mayo Clinic** (PCT/US2024/043047, TOPOISOMERASE IIB INHIBITORS).

Výzkum byl podpořen projektem **NETPHARM** (reg. č. CZ.02.01.01/00/22_008/0004607), spolufinancovaným Evropskou unií, projektem **INTER-EXCELLENCE II** Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR (reg. č. LUAUS24335) a projektem Grantové agentury České republiky (reg. č. 23-06558S).



Spolufinancováno
Evropskou unií



Kontakt: doc. PharmDr. Martin Štěřba, Ph.D. , Ústav farmakologie