

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Student: Andrea Monteiro

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

Školitelé-specialisti: Nicolas Pietrancosta, Ph.D.

Sophie Gautron, Ph.D.

Název: Příprava a hodnocení nových ligandů transportérů organických kationtů v centrálním nervovém systému pro léčbu deprese

Transportéry organických kationtů v mozku (OCT2, OCT3) jsou polyspecifické přenašeče, které zajišťují facilitovanou difúzi, regulují aminergní tonus a mají komplementární roli k vysokoafinitním monoaminovým transportérům (serotoninový transportér SERT, noradrenalinový transportér NET a dopaminový transportér DAT) při zpětném vychytávání monoaminů v mozku. Jejich komplementární charakteristika ve srovnání s vysokoafinitními transportéry (rozšířená distribuce, širší farmakologický profil) a jejich zapojení do funkcí souvisejících s náladou činí z OCT v mozku relevantní a originální cíle pro vývoj nových antidepresiv.

Nově vyvinutý H2-cyanome je prekurzor cyanomu, který cílí na OCT. Toto proléčivo vykazovalo slibnou antidepresivní účinnost v myším modelu chronické deprese. Limitací v užití tohoto proléčiva je jeho vysoká afinita k α_1 adrenergním receptorům, což může mít za následek kardiovaskulární nežádoucí účinky. Cílem tohoto projektu bylo proto připravit navržený hybridní derivát cyanomu a jeho analoga, která by překonala výše uvedenou nevýhodu, se zachovalou selektivitou k OCT v mozku a zachovalou antidepresivní účinností.

Interakce dvou nově navržených sloučenin s OCT v mozku byla predikována pomocí molekulového dockingu a skórování v softwaru BIOVIA Discovery Studio s použitím již dříve vytvořených modelů OCT2, OCT3 a α adrenoreceptorů pomocí homologního modelování. K charakterizaci připravených sloučenin byla použita TLC, NMR spektroskopie, MS a HRMS analýza. U jedné z připravených látek bylo sledováno ovlivnění viability vybraných buněčných linií pomocí kolorimetrického testu CCK-8, průtokové cytometrie a testu vylučování trypanové

modři. Účinnost podobající se antidepresivům byla hodnocena v testu nuceného plavání (FST) u myší.

Predikce virtuální afinity navržených sloučenin ukázala vysokou selektivitu k OCT3 a α_{2C} a zároveň žádnou interakci s α_1 adrenoreceptory. Viabilitní testy odhalily určitou toxicitu na buněčných liniích HEK-293T a CHO-K1. Postupné zvyšování dávky až po dávku 3 mg/kg (i.p.) po dobu čtyř dnů u testovaných myší nevykazovalo žádnou letální toxicitu. Akutní podávání testované sloučeniny v dávce 0,2 mg/kg ukázalo významný účinek podobný antidepresivům v FST, který je klasickým testem pro hodnocení antidepresivní aktivity sloučenin. Mohlo by se tedy jednat o velmi slibnou sloučeninu pro další testování na myším modelu chronické deprese. I druhá sloučenina testovaná v molekulovém dokování se jeví jako vhodná pro chemickou syntézu a další hodnocení.