

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakognozie a farmaceutické botaniky

Kandidát: Ing. Rozálie Peřinová

Školitel: prof. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

Název práce: Amaryllidaceae alkaloidy haemanthaminového strukturního typu a jejich polosyntetické deriváty jako potenciální léčiva v terapii Alzheimerovy choroby.

K prohloubení znalostí o amaryllidovém alkaloidu haemanthaminu, který byl izolován na našem pracovišti v rámci předchozích fytochemických studií, byly syntetizovány deriváty tohoto alkaloidu. Nejprve byla připravena série alifatických (3-12) a aromatických esterových derivátů (13-66), a následně pro porovnání vztahu struktura-aktivita, byly od nejaktivnějších substituentů připraveny etherové deriváty (67-80). Všechny syntetizované sloučeniny byly identifikovány za využití následujících metod strukturní analýzy: NMR, HPLC/MS a HRMS, včetně testování fyzikálních vlastností, jako je optická otáčivost. Po potvrzení struktury byly všechny deriváty podrobeny screeningovým studiím na jejich inhibiční potenciál vůči *hAChE* a *hBChE*. Vybrané deriváty byly testovány na jejich inhibiční potenciál i vůči dalšímu enzymu GSK-3 β , který hraje významnou roli v patogenezi AD.–V rámci spolupráce s Lékařskou fakultou v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, byla také většina derivátů podrobena cytotoxickému screeningu na panelu nádorových i nenádorových linií. U slibných derivátů byly provedeny dockingové studie za účelem objasnění strukturních aspektů zodpovědných za inhibiční aktivitu.

Ze získaných dat bylo zjištěno, že v rámci *hAChE/hBuChE* se ukázal být dobrým inhibitorem derivát 11-*O*-(2-methylbenzoyl)haemanthamin s hodnotami IC_{50} $18,18 \pm 1,30$ pro a $6,59 \pm 1,19$ pro *hBuChE*. Další látkou inhibující oba enzymy byl 11-*O*-(2-chlorobenzoyl)haemanthamin s hodnotami IC_{50} $13,7 \pm 0,76$ pro *hAChE* a $5,61 \pm 0,62$ pro *hBuChE*. Oba zmiňované deriváty byly vybrány pro podrobnější farmakokinetické studie za účelem popsání mechanismu účinku inhibice. Velice dobrými selektivními inhibitory *hAChE* se pak ukázaly být deriváty s nitro skupinou společně v kombinaci s chlorem nebo methylskupinou na aromatickém jádře substituentu. Konkrétně látky 11-*O*-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)haemanthamin ($IC_{50} = 0,17 \pm 0,01 \mu M$), 11-*O*-(4-chloro-3-nitrobenzoyl)haemanthamin ($IC_{50} = 0,12 \pm 0,01 \mu M$) a 11-*O*-(4-methyl-3-

nitrobenzoyl)haemanthamin ($IC_{50} = 0,17 \pm 0,01 \mu M$) s IC_{50} v nanomolárních hodnotách vůči *hAChE* vykazaly dokonce desetinásobně větší inhibici oproti používanému standardu galanthaminu. Pro lepší pochopení vztahu struktura vs. účinek byly od nejaktivnějších látek připraveny etherové deriváty, kde se prohloubila inhibiční aktivita vůči *hBuChE*, naopak vůči *hAChE* nebyl zjištěn téměř žádný inhibiční účinek. Zmiňovaný 11-*O*-(4-chloro-3-nitrobenzoyl)haemanthamin vykazoval také velice zajímavý antiproliferativní účinek, kde průměrná hodnota procenta růstu (GP) byla 5 % ve srovnání s haemanthaminem (GP = 25 %). Tento derivát haemanthaminu byl podroben podrobným studiím za účelem objasnění jeho cytotoxického působení (ovlivnění buněčného cyklu, indukce apoptózy, indukce kaspas apod.).

Klíčová slova: haemanthamin, Amaryllidaceae alkaloidy, Alzheimerova choroba, acetylcholinesteráza, butyrylcholinesteráza, cytotoxicita.