

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Mgr. Michal Říha
Školitel: doc. PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.
Konzultant: prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.
Název disertační práce: Screening nových látek chelatujících železo/měď – *in vivo*
a *in vitro* studie

Železo a měď jsou esenciální stopové prvky, jež hrají roli v řadě fyziologických procesů v lidském organismu. Homeostáza těchto přechodných kovů je pečlivě regulována, neboť volné či labilně vázané železo nebo měď katalyzují tvorbu volných radikálů. Hereditární hemochromatóza, transfuzní hemosideróza a Wilsonova choroba představují stavy spojené s absolutním nadbytkem železa a mědi v organismu. Pro jejich léčbu mají zásadní význam chelátory těchto kovů. Existuje však několik dalších onemocnění, u nichž je dokumentováno zapojení železa a/nebo mědi do patofyziologie. Jedná se především o neurodegenerativní onemocnění, kardiovaskulární choroby, nádorová onemocnění či diabetes mellitus. V těchto potenciálních indikacích jsou zkoumány nejrůznější látky s chelatačními schopnostmi.

Cílem této disertační práce bylo provést screening látek chelatujících železo a měď a detailněji studovat vlastnosti těchto látek v *in vitro* a *in vivo* experimentech.

V rámci *in vitro* studií byly zkoumány chelatační vlastnosti syntetických i přírodních látek vůči mědi, pomocí vyvinuté spektrofotometrické metodiky využívající bathokuproindisulfonát nebo hematoxylin. Ukázalo se, že klinicky používaný chelátor

mědi D-penicilamin je oproti jiným látkám poměrně slabým chelátorem mědi s výraznými redukčními vlastnostmi. Řada flavonoidů vykazala schopnost vázat měď, silnými chelátory však byly především 3-hydroxyflavon, kempferol a baikalain. V návaznosti na přechodný výzkum skupiny byly také detailněji sledovány schopnosti redukovat železo a vliv na železem katalyzovanou Fentonovu reakci u flavonoidů. Tyto látky byly schopné redukovat ionty železa pouze v kyselém prostředí, přičemž prooxidační aktivita byla zjištěna zejména ve skupině flavonolů. Pro plnou charakterizaci interakcí nových nebo známých chelátorů byl vyvinut nový přístup ke stanovení stechiometrie komplexu přechodný kov-chelátor využívající matematických výpočtů. V porovnání se standardní Jobovou metodou se jeví jako výhodný zejména v případech slabších chelátorů.

V rámci *in vivo* studií byla publikována práce s perorální sedmidenní premedikací kvercetinem u potkanů. Tento přístup nebyl schopen ochránit kardiovaskulární systém před akutním poškozením katecholaminy. Kvercetin však ovlivnil některé hemodynamické parametry a v kontrolní skupině snížil odpověď aorty na vazokonstrikční podnět. Další práce s D-penicilaminem na stejné téma je v současné době ve fázi přípravy publikace a analogická studie s rutinem v recenzním řízení.

Závěrem lze shrnout, že celá paleta látek byla testována pro chelatační účinky mědi. Studovány byly rovněž další důležité vlastnosti chelátorů, jako je redukční a prooxidační aktivita či stechiometrie komplexu. Vyvinuté *in vitro* metody mohou navíc podpořit další výzkum v této oblasti. Účinné chelátory byly nalezeny ve skupině flavonoidů, ty však vykazují složité interakce s oběma kovy. Takovým příkladem je i kvercetin, jenž nebyl *in vivo* schopen zabránit komplexnímu kardiotoxickému působení katecholaminů a v *in vitro* studii působil v některých koncentracích prooxidačně.