

ABSTRAKT V ČEŠTINĚ

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Maria Carmen Catapano, MSc.

Školitel: doc. PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

Konzultant: doc. Laura Mercolini, Ph.D. (Univerzita v Boloni)

Název dizertace: Screening nových chelátorů mikrobiogenních kovů

Železo, měď a zinek jsou mikrobiogenními prvky majícími zásadní úlohy v řadě fyziologických procesů v lidském organismu. Homeostáza těchto přechodných kovů je velmi pečlivě regulována, protože, mimo jiné

- a) volné nebo nepevně vázané ionty železa a mědi mohou katalyzovat produkci hydroxylového radikálu;
- b) nedostatek zinku, ale i ostatních dvou jmenovaných kovů, je spojen s významnými poruchami.

Dědičná hemochromatóza, sekundární transfúzní přetížení železem a Wilsonova choroba jsou známými případy patologických stavů spojených s nadbytkem kovů v organismu. Podání chelátorů má nepostradatelnou úlohu při léčbě těchto chorob. Existuje také řada nemocí s poruchou homeostázy železa, mědi a zinku jako jsou neurodegenerativní nemoci, kardiovaskulární choroby, nádory a diabetes mellitus. Různé chelátory byly zkoušeny pro léčbu těchto stavů.

Cílem této doktorské práce bylo uskutečnit screening chelatačních vlastností různých chelátorů za různých (pato)fyziologických pH podmínek s výhledem na jejich potenciální terapeutické využití nebo zjištění toxicity ve vztahu k necílovým esenciálním kovům (např. zmíněný zinek), a charakterizace vytvořených komplexů. Aby byly tyto cíle splněny, byly použity dva hlavní přístupy: kompetitivní (hematoxylinová a bathokuproinová metoda) a nekompetitivní přístup (Jobova a naše doplňková metoda). Byly také vyvinuty nové metodiky pro chelataci zinku a velmi citlivá metoda pro detekci hydroxylového radikálu. Byly otestovány různé sloučeniny od flavonolu isokvercitrinu přes flavonoidní deriváty flavonolignany ze silymarinu, metabolity isoflavonoidů tvořené lidskou mikroflórou až ke kumarinům.

Ve vztahu ke screening byly publikovány tyto nové výsledky:

1. Detailní analýza tvorby komplexu isokvercitrinu s železem a mědí za 4 (pato)fyziologických pH (7,5; 6,8; 5,5 a 4,5);
2. Screening měď chelatačních a redukčních vlastností 4-methylkumarinů;
3. Zjištění interakcí mikrobiálních metabolitů isoflavonoidů s mědí a železem.

Ve vztahu k metodologii bylo dosaženo následujících cílů:

1. Antioxidanty mohou výrazně ovlivnit hematoxylinovou metodiku pro úvodní screening chelatace měďnatých iontů. Tato interference byla prokázána na řadě antioxidantů neobsahujících ve své struktuře chelatační skupiny.
2. Výzkum chelátorů by nebyl úplný, kdyby nebyl otestován jejich vliv na Fentonovu reakci, protože i velmi silných chelátor se může chovat jako pro-oxidant (např. EDTA). Z tohoto důvodu byla vyvinuta HPLC metodika spojená a tzv. „coulometrickou“ detekcí.
3. Jiným důležitým cílem práce byl vývin metodiky pro chelataci zinku. Toto bylo dosaženo za použití spektrofotometrického indikátoru dithizonu.

Závěrem může být řečeno, že tento výzkum otevřel nové možnosti nejen pro naši výzkumnou skupinu ale potenciálně i pro jiné výzkumníky se zájmem o farmakologii stopových kovů.