

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Pavla Zárubová

Školitel: PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

Název práce: Porovnání železo chelatačních vlastností syntetických chelátorů železa

Železo je nezbytný prvek pro život buněk. Nebezpečným pro organismus může být jeho nedostatek, ale i nadbytek. Organismy proto homeostázu železa pečlivě regulují na buněčné i celotělové úrovni. Nedostatek železa může vzniknout v důsledku zvýšených krevních ztrát/zvýšených nárocích (menarche, těhotenství, laktace), při nedostatku železa v potravě a/nebo při poruchách jeho vstřebávání. Nadbytek železa může vzniknout při akutní intoxikaci, nebezpečné zejména u dětí, a také chronické intoxikaci při poruchách metabolismu železa, zejména ale podáváním častých krevních transfuzí při terapii hematologických onemocnění.

Chelátory železa jsou rozsáhlou skupinou látek s velmi variabilní chemickou strukturou. Jsou využívány terapeuticky v různých indikacích po řadu let a další indikace jsou v současné době předmětem výzkumu. Tradičně jsou využívány pro chelatační léčbu u akutní intoxikace a při chronickém přetížení železem, pozornost je jim v současné době věnována v chemoterapii nádorů či neurodegenerativních onemocnění. V terapii hrají důležitou roli mj. jejich farmakokinetické vlastnosti a lipofilita. Dříve bylo možno pacienty léčit pouze parenterálně deferoxaminem, v současnosti je možné také perorální podání (deferipron, deferasirox).

Cílem této práce bylo porovnávání chelatační účinnosti u různých chelátorů: kromě zmíněných registrovaných chelátorů byl v diplomové práci zkoumán také flavonoid rutin, skupina 8-hydroxychinolinů (parentní látka a jeho analoga chloroxin a 5-chlor-7-jod-8-hydroxychinolin), skupina aroylhydrazonů /PIH (pyridoxal isonicotinoyl hydrazon) a SIH (salicylaldehyd isonicotinoyl hydrazon)/ a také neselektivní chelátor EDTA.

Chelatační účinnost byla změřena spektrofotometricky za pomoci ferrozinu, který je selektivním indikátorem železnatých iontů, se kterými tvoří fialově zbarvený komplex s absorpčním maximem při 562 nm. Proto byly železnaté ionty měřeny přímo přidáním ferrozinu, pro změření celkového železa byl přidán hydroxylaminový vodný roztok, aby zredukoval železité ionty na železnaté, které byly následně změřeny přidáním ferrozinu. Účinky jednotlivých chelátorů byly porovnány s deferoxaminem pomocí 95 % konfidenčních intervalů.

V případě chelatace železnatých iontů byl za nepufrovaných podmínek použitých v experimentu nejúčinnějším chelátorem klasický chelátor EDTA. Také deferasirox a deferipron byly účinnější než deferoxamin. Skupina 8-hydroxychinolinů vykazovala srovnatelnou účinnost s deferoxaminem, naopak chelátory SIH, PIH a flavonoid rutin byly méně účinné.

V případě chelatace celkového železa měly srovnatelnou účinnost s deferoxaminem klinicky užívané chelátory (deferasirox, deferipron), experimentálně zkoušené PIH, SIH a EDTA. Menší účinnost měla skupina 8-hydroxychinolinů, z nichž nejslabší byl 8-hydroxychinolin. Flavonoid rutin byl v těchto podmínkách nejslabším chelátorem, současně byl také jediným ze zkoumaných chelátorů, který redukoval významně železité ionty na železnaté.