

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické botaniky

Kandidát: Ludmila Homolková

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

Název diplomové práce: Deriváty Amaryllidaceae alkaloidu haemanthaminu jako potenciální léčiva

Moderní výzkum ukázal, že alkaloidy Amaryllidaceae představují bohatou zásobu potenciálních malých molekul vykazujících několik léčivých vlastností prostřednictvím různých mechanismů. Mezi mnoha alkaloidy Amaryllidaceae byla věnována velká pozornost galanthaminu vzhledem k tomu, že má silnou inhibiční aktivitu vůči acetylcholinesteráze a je celosvětově distribuován pro léčbu Alzheimerovy choroby.

Jedna ze zajímavých sloučenin je haemanthamin, alkaloid β -krininového typu, který vykazuje významnou cytotoxickou aktivitu vůči několika nádorovým buněčným liniím.

Předmětem této diplomové práce byla příprava derivátů alkaloidu haemanthaminu a studium jeho biologické aktivity v souvislosti s potenciální léčbou nádorových onemocnění a Alzheimerovy choroby. Bylo syntetizováno jedenáct aromatických esterových derivátů haemanthaminu. Připravené deriváty byly identifikovány pomocí MS, NMR a optické otáčivosti. Všechny deriváty byly testovány na cytotoxickou aktivitu u vybraných nádorových a nenádorových buněčných liniích. Bohužel všechny látky byly z pohledu toxicity nezajímavé.

Látky byly také testovány v rámci studie na inhibiční aktivitu vůči hAChE a hBuChE. Tentokrát se podařilo připravit z neaktivního alkaloidu haemanthaminu aktivní deriváty. Nejvýznamnější hodnotu vůči oběma enzymům vykázal derivát 11-O-(2-methylbenzoyl)haemanthamin (LC-90): hAChE: $IC_{50} = 18,18 \pm 1,30 \mu M$; hBuChE: $IC_{50} = 6,59 \pm 1,19 \mu M$. Selektivní inhibice vůči hBuChE, která je lepší než u galanthaminu, byla zjištěna u 11-O-(benzoyl)haemanthaminu (LC-118) $IC_{50} = 5,85 \pm 0,31 \mu M$.

Klíčová slova: haemanthamin, deriváty, Amaryllidaceae, alkaloidy, protinádorová aktivita