

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Student: Tadeáš Pešek

Vedoucí práce: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D., Karlova Univerzita v Praze, Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Název práce: Design and synthesis of rutaecarpine analogs as potential cytotoxic agents for cancer chemotherapy treatment

Rakovina je progresivní onemocnění multifaktoriálního charakteru s mnoha symptomy, které snižuje kvalitu života pacientů a v některých případech končí smrtí. Rakovina může postihovat lidi všech věkových skupin, pohlaví nebo ras a může být diagnostikována v tkáních po celém těle. Po kardiovaskulárních onemocněních je rakovina na světě druhým nejčastějším onemocněním způsobujícím smrt.

Dnešní léčba rakoviny spočívá v chirurgickém odstranění tumoru, chemoterapii, radioterapii, cílené terapii, imunoterapii a hormonální terapii. Chemoterapie představuje základní přístup protirakovinné léčby a je často aplikována v kombinaci s dalšími způsoby léčby pro maximalizaci účinku terapie a při léčbě a prevenci metastáz. Chemoterapie v dnešním slova smyslu představuje léčbu cytotoxickými léčivy, která aktivují buněčné mechanismy vedoucí k apoptóze. Tyto látky narušují buněčný cyklus všech buněk v těle, ale obecně jsou zaměřeny především na rychle se dělící buňky. Cytotoxické látky působí různými mechanismy vedoucími k programované buněčné smrti a dělí se do pěti skupin podle jejich mechanismu účinku- alkylační látky, antimetabolity, cytostatická antibiotika, inhibitory topoizomeráz a látky vážící se na tubulin. Všechna cytostatika jsou zaměřena na změny v replikaci DNA a transkripci a dělení buněk.

Rutekarpin je alkaloid nacházející se v plodech rostliny *Evodia rutaecarpa* lidově nazývaných Wu-Chu-Yu, které se již dlouhou dobu hojně používají v tradiční čínské medicíně. Bylo prokázáno, že rutekarpin má mnoho farmakologických vlastností, mimo jiné byla prokázána i jeho cytotoxická aktivita. Pro jeho planární strukturu se nabízí jeho využití jako interkalační látky a jeho deriváty zase ukázali inhibiční aktivitu proti topoizomerasám I a II. Inhibitory topoizomerasy jsou široce využívanou skupinou chemoterapeutik buď samostatně, nebo v kombinaci s dalšími látkami.

Tato práce je zaměřena na přípravu derivátů rutekarpinu, které zachovávají cytotoxickou aktivitu rutekarpinového pentacyklu, ale vykazaly by lepší rozpustnost ve vodě vzhledem k velmi špatné rozpustnosti přírodního alkaloidu. Zároveň zvolená pozice pro substituci slibuje možnou inhibiční aktivitu proti topoizomerázám. Cytotoxická aktivita společně se zvýšenou rozpustností derivátů by mohla přinést nové možnosti pro jejich potenciální využití v protirakovinné chemoterapii.