

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Školící pracoviště Katedra farmaceutické chemie a farm. analýzy

Doktorský studijní program Farmaceutická chemie

**Kandidátka / kandidát** PharmDr. Petr Šlechta

Školitelka / školitel prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Konzultantka / konzultant PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

**Název disertační práce** Hybridizace jako přístup při objevování nových antiinvazivních léčiv

Celosvětově vzrůstající rozvoj rezistence infekčních onemocnění spolu se vzrůstajícím počtem pacientů diagnostikovaných s různými druhy rakoviny tvoří základní výzvy v oblasti medicínální chemie a vytváří tak potřebu neustálého vývoje nových účinných molekul.

Předložená disertační práce se v teoretické části zabývá hybridizací molekul jako nástrojem při objevování nových léčiv, kategorizuje hybridní sloučeniny podle jejich složení do několika skupin a uvádí příklady úspěšných hybridů jak registrovaných, tak pouze experimentálních. Dále se zaměřuje na organické sloučeniny boru, přesněji boronové kyseliny, definuje jejich vlastnosti a diskutuje možnosti jejich použití v oblasti farmaceutické chemie s uvedením preklinicky a klinicky významných molekul. V praktické části následuje komentář shrnující chemické postupy, biologické a počítačové metody použité v experimentální části práce. Dále jsou komentovány publikované práce, které ve většině případů vychází z konceptu hybridních sloučenin a jsou prezentovány jejich antimykobakteriální, antibakteriální a antiproliferativní účinky s tím, že je kladen zvláštní důkaz na definování vztahů mezi strukturou a účinkem. Část z komentovaných publikací pak ukazuje možnosti využití unikátních fyzikálně chemických vlastností boru při navrhování nových sloučenin. Nejaktivnější sloučeniny dosáhly hodnot MIC = 2,6–21,59  $\mu\text{M}$  při působení na *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Perspektivní kandidáti byli testováni na klinických izolátech rezistentních kmenů *Mycobacterium tuberculosis* a v části případů in vivo na myších modelech tuberkulózy. Zajímavostí pak jsou připravené deriváty boronových kyselin, které v několika případech vykazaly vyšší inhibici proliferace studované linie buněk rakoviny prostaty (IC<sub>50</sub> = 19,2–27,8  $\mu\text{M}$ ) než standard bicalutamid a představují svou strukturou potenciální inovaci v kategorii experimentálních nesteroidních antiandrogenů. Získané výsledky přinášejí cenný vhled do kategorie antiinvazivních léčiv.