

## ABSTRAKT V ČESKÉM JAZYCE

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

**Kandidát:** Mgr. Alžbeta Štefela

**Školitel:** Prof. PharmDr. Petr Pávek, PhD.

**Název disertační práce:** Nové deriváty žlučových kyselin jako slibný terapeutický přístup jaterních a metabolických onemocnění

Žlučové kyseliny (ŽK) jsou amfipatické steroidní molekuly, které, jak je obecně známo, usnadňují trávení a vstřebávání lipidů a látek rozpustných v tucích. Kromě toho, nedávný výzkum ukázal, že ŽK představují důležité signalizační molekuly zapojené do řízení lipidového, glukózového a energetického metabolismu a imunitní odpovědi. ŽK vykazují tyto role aktivací intracelulárních jaderných receptorů, jako jsou receptory farnesoidní X (FXR), pregnanový X (PXR) anebo vitaminový D receptory. Navíc, ŽK fungují jako endokrinní signální molekuly a aktivují řadu biologických kaskád prostřednictvím membránového receptoru spojeného s G-proteinem, nazývaného jako TGR5. V důsledku těchto zjištění, struktura ŽK byla extenzivně modifikována s cílem identifikovat sloučeniny se specifickým zaměřením na výše zmíněné receptory jako slibný terapeutický přístup k léčbě různých jaterních a metabolických poruch včetně cholestázy, biliární cirhózy, nealkoholické steatohepatitidy nebo cukrovky.

Hlavním cílem této disertační práce bylo zkoumat vztah struktury a aktivity (SAR) mezi ligandy odvozenými od žlučových kyselin a receptory zapojenými do jejich signalizace. K dosažení tohoto cíle jsme použili komplexní přístup kombinující *in vitro* a *in silico* nebuněčné testy včetně molekulárního dokování. Vybrané deriváty byly poté zkoumány na různých buněčných i *in vivo* myších modelech. Ukázali jsme, že acetylderiváty deoxycholové a cholové kyseliny jsou ligandy PXR. V další studii jsme popsali kyselinu 3 $\beta$ -isoobeticholovou jako ligand FXR s nízkou afinitou, ale snadno epimeizující v jaterních buňkách na kyselinu obeticholovou, čímž vzniká silný agonista FXR. Kromě toho jsme identifikovali kyselinu 3,7-dehydroobeticholovou jako silný ligand TGR5 s minimální aktivitou na FXR. V následné studii jsme představili nový derivát

žlučových kyselin s unikátní kombinovanou FXR antagonistickou a TGR5 agonistickou aktivitou. Tenhle derivát působil specificky na receptorech ŽK a představoval nejúčinnější agonistu TGR5 z dosud popsanych steroidních sloučenin.

Druhým cílem této disertační práce bylo vyhodnotit protizánětlivou kapacitu derivátů kyseliny ursodeoxycholové na lidských makrofázích odvozených od THP-1. Ukázali jsme, že derivát označovaný jako UDCA-18:1LPE potlačuje uvolňování zánětlivých cytokinů inhibicí přesunu adaptačních proteinů do lipidových raftů, což následně vedlo k snížené aktivaci signálních drah p38, JNK a NF- $\kappa$ B. Tyto výsledky zdůraznily dříve pozorovanou protekci pomocí UDCA-18:1LPE *in vivo*.

Závěrem, studie vypracované v této disertační práci přispěly k pochopení SAR mezi sloučeninami odvozenými od žlučových kyselin a jejich receptory s popisem následné signalizace a účinků.