

## ABSTRAKT

**Univerzita Karlova**

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv**

Student: Vendula Králová  
Školitel: Prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D  
Školitel specialista: Kristiina Huttunen, Ph.D

Název diplomové práce: Syntéza proléčiv vedoucí ke zlepšení dostupnosti protinádorových látek

Rakovina patří v dnešní době mezi jednu z nejrozšířenějších nemocí, a můžeme očekávat, že tomu tak bude i v budoucnu. Proto mnoho vědeckých týmů po celém světě vyvíjí a zkoumá nové léky, které by mohly tento vzrůstající problém zastavit. V dnešní době se farmakologický výzkum zaměřuje především na vývoj cílené léčby onkologických onemocnění, která je zaměřená jen na určité struktury na povrchu nebo uvnitř nádorových buněk, je vymezená jen pro přesně vymezenou skupinu nádorů a zároveň zpravidla neničí zdravé buňky. Na základě klinických studií byla do praxe zavedena řada nových léků, které vykazují vysokou efektivitu při léčbě nádorových onemocnění. Avšak jejich prospěšnost je limitována nástupem získané rezistence, která je v dnešní době velkou překážkou v této léčbě. Proto intenzivně probíhá výzkum, jak tuto rezistenci překonat.

Cílem této práce byla syntéza nových protinádorových léčiv a jejich proléčiv. Tato proléčiva byla připravena tak aby zvyšovala buněčné vychytávání těchto protinádorových léčiv prostřednictvím transportérů, které jsou všude přítomny v nádorových buňkách.

Jednou z myšlenek bylo připravit analog verapamilu, kde byl použit jako linker thieno[2,3-b]pyridine a methoxyfenylová skupina jako nezbytná část pro potenciální proti rezistenční účinek, který již byl testován a vykazuje slibné výsledky pro další výzkum. Mým cílem bylo tedy připravit proléčivo z této sloučeniny, které by bylo následně transportováno selektivně prostřednictvím transportérů do nádorových buněk.

Druhá část práce byla zaměřena na nukleární faktor- $\text{K}\beta$ , který je spojován, mimo jiné, také s rozvojem rakovinného bujení a autoimunitních nemocí. Mým plánem bylo připravit nový inhibitor IKK $\beta$  (podjednotka NF- $\text{K}\beta$ ), a z něj následně vytvořit cíleně transportováno proléčivo, které by mohlo nabídnout nové terapeutické možnosti v léčbě rakoviny. Avšak z nedostatku času se mi nezdařilo připravit zamýšlené proléčivo, syntéza však dále pokračuje na „University of Eastern Finland“ v Kuopiu.

Třetí část práce je zaměřena na ganciklovir, jako potenciální léčivo genové terapie maligního gliomu. Mým plánem bylo provést syntézu nových proléčiv gancikloviru, které by díky jejich vyšší lipofilitě mohly proniknout do nádorových buněk ve větším množství než ganciklovir a dosáhnout zde tedy vyšší koncentrace a lepšího účinku.

Hlavním přínosem prezentované práce je experimentální část, nicméně téma syntézy nových protinádorových léčiv s lepšími farmakologickými vlastnostmi je velmi široké a tudíž otevřené k dalšímu vývoji.