ABSTRAKT

6-Diazo-5-oxo-L-norleucin (DON, **1**) je nestandardní aminokyselina s prokázanou protinádorovou aktivitou nalezená v půdních bakteriích rodu *Streptomyces*. Kvůli značné systémové toxicitě projevující se zejména v oblasti gastrointestinálního traktu však samotný DON není vhodným klinickým kandidátem pro léčbu nádorových onemocnění. Jednou z možností, jak problém jeho toxicity vyřešit, je reversibilní strukturní úprava této molekuly ochráněním jak její aminoskupiny, tak i karboxylové funkční skupiny, tedy přípravou tzv. proléčiva DONu. Připravené proléčivo může vhodně pozměnit distribuci DONu v těle a zároveň takto zvýšit jeho permeabilitu do mozkové tkáně. Díky této strukturní úpravě se mohou eliminovat jeho nežádoucí účinky a může potenciálně vzniknout látka pro léčbu mozkových tumorů, jako je např. glioblastoma multiforme (GBM).

V mojí diplomové práci je diskutováno pět strategií pro specifické doručení DONu do mozku s využitím různých typů jeho proléčiv. Nová proléčiva jsou navržena tak, aby byla schopná buď samovolné penetrace přes hematoencefalitickou bariéru, nebo aby byla substrátem pro některý z jejích influxních transportérů. Zároveň by tato proléčiva měla být stabilní v jiných metabolicky aktivních orgánech a krevní plazmě, aby byla dostatečně snížena již zmíněná systémová toxicita DONu. Substituenty na aminoskupině i karboxylové skupině DONu v připravených proléčivech by pak měly být enzymaticky snadno odštěpitelné v mozkových buňkách za uvolnění vlastního účinného chemoterapeutika – nesubstituovaného DONu. Uvedené biologické studie s připravenými proléčivy byly provedeny ve spolupráci s výzkumným týmem profesorky Barbary S. Slusher z Johns Hopkins Drug Discovery v Baltimore (USA).