

# Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakognozie a farmaceutické botaniky

**Kandidát:** Mgr. Filip PIDANÝ

**Školiteľ:** prof. Ing. Lucie CAHLÍKOVÁ, Ph.D.

**Konzultant:** doc. PharmDr. Jan KORÁBEČNÝ, Ph.D.

**Názov dizertačnej práce:** Štruktúra minoritných alkaloidov čeľade Amaryllidaceae ako inšpirácia pre syntézu zlúčenín s biologickou aktivitou cielenou voči Alzheimerovej chorobe

Predkladaná dizertačná práca v teoretickej časti poskytuje základný prehľad o čeľadi Amaryllidaceae známej pre bohatý výskyt štruktúrne rozmanitých alkaloidov. Tieto látky vykazujú široké spektrum farmakologických účinkov, pričom naše štúdie sa zameriavajú na ich potenciálne terapeutické využitie v terapii Alzheimerovej choroby (AD). Ide o najčastejšiu formu demencie, ktorá je charakterizovaná progresívnou neurodegeneráciou. S narastajúcou dĺžkou života populácie rastie aj celosvetová prevalencia AD. Tento trend predstavuje nielen ekonomické, ale aj sociálne výzvy pre zdravotné systémy a spoločnosť ako celok. V práci sú detailne popísané najznámejšie hypotézy vzniku AD a charakteristiky klinicky používaných liečiv. Pozornosť je venovaná poklesu hladín acetylcholinesterázy, dominantného enzýmu zdravého mozgu, ako aj postupnému nárastu hladín kompenzačného enzýmu butyrylcholinesterázy (BChE).

Experimentálna časť práce sa preto zameriava na výskum nových potenciálnych selektívnych inhibítorov BChE. Práca rozširuje poznatky získané z predchádzajúcich izolačných prác nových alkaloidov z *Narcissus pseudonarcissus* cv. Carlton, s osobitným zameraním na alkaloidy pomenované karltoníny A-E. Karltonín A a B ukázali zvlášť významnú inhibíciu ľudskej butyrylcholinesterázy (hBChE) s hodnotami  $IC_{50} = 0,91 \pm 0,02 \mu M$ , resp.  $IC_{50} = 0,031 \pm 0,001 \mu M$ .

V rámci nadväznej prvej syntetickej série sme identifikovali najúčinnjší inhibítor hBChE, molekulu označenú ako **I-6**, s hodnotou  $IC_{50} = 0,07 \pm 0,01 \mu M$ . Následne, v druhej sérii, boli identifikované dve molekuly, **II-87** a **II-88**, ktoré preukázali ešte signifikantnejšiu

*h*BChE inhibičnú aktivitu, s hodnotami  $IC_{50} = 0,0038 \pm 0,0002 \mu\text{M}$  a  $IC_{50} = 0,0057 \pm 0,0015 \mu\text{M}$ , v uvedenom poradí. Paralelne s druhou sériou prebiehala príprava tretej série, kde boli ako najaktívnejšie deriváty identifikované zlúčeniny **III-28** a **III-33** s hodnotami  $IC_{50} = 0,171 \pm 0,063 \mu\text{M}$  a  $IC_{50} = 0,167 \pm 0,018 \mu\text{M}$ .

V práci diskutujem experimentálne údaje týkajúce sa dizajnu, syntézy a evaluácie biologickej aktivity pripravených derivátov a detailne analyzujem vzťah medzi štruktúrou a aktivitou (SAR). Najúčinnšie zlúčeniny boli špecificky hodnotené z hľadiska ich schopnosti prechádzať hematoencefalickou bariérou, profilu cytotoxicity, mikrozomálnej a plazmatickej stability a vo vybranom prípade rozpustnosti vo vode. Získané údaje boli podporené *in silico* štúdiami a kryštalografickou štúdiou najúčinnnejšej molekuly **II-87** s *h*BChE. Výskumom sme identifikovali radu perspektívnych zlúčenín s potenciálnym využitím v liečbe chorôb spojených s cholinergnou dysfunkciou.

**Kľúčové slová:** prírodné látky, liečivá, alkaloidy, neurodegeneratívne ochorenia, Alzheimerova choroba