

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Lenka Matoušková

Vedoucí práce: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc.

Konzultant práce: PharmDr. Vendula Šepsová, Ph.D.

Název diplomové práce: Farmakologické hodnocení potenciálních léčiv Alzheimerovy choroby

Alzheimerova choroba (Alzheimer's disease, AD) je neurodegenerativní onemocnění charakterizované shluky beta-amyloidu, neurofibrilárními klubky tau proteinu a ztrátou cholinergních neuronů v oblasti bazálního telencefala a hipokampu. Příčina AD je stále neznámá a dostupná je pouze symptomatická léčba pomocí inhibitorů acetylcholinesterasy (AChE) a memantinu, inhibitoru glutamátových receptorů. Pozitivní alosterické modulátory (PAM)  $M_1$  podtypu muskarinových receptorů představují další možnost léčby, která může zlepšit cholinergní transmissi. Díky své selektivitě jsou schopny mírnit nežádoucí účinky.

Cílem této práce bylo stanovit u testovaných látek schopnost inhibovat AChE, butyrylcholinesterasu (BChE) a zároveň vystupovat jako PAM  $M_1$  receptorů. Inhibice enzymů byla měřena dle Ellmanovy metody se stanovením hodnot  $IC_{50}$ . Pro fluorescenční měření interakce testovaných sloučenin s muskarinovými receptory byla použita buněčná linie stabilně exprimující lidské  $M_1$  receptory. Výsledky všech měření byly vyhodnoceny ve statistickém programu GraphPad Prism5.

Žádná z testovaných sloučenin nebyla PAM  $M_1$  receptorů. Všechny nové sloučeniny vykazovaly dobré inhibiční vlastnosti obou typů cholinesteras. Schopnost inhibovat AChE a BChE byla srovnatelná se standardy.