

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Student: Markéta Kerhartová

Vedoucí: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D.

Název diplomové práce: Syntéza nových hybridních molekul M1 agonisty s inhibitory acetylcholinesterasy

Alzheimerova choroba (AD) je neurodegenerativní onemocnění s komplexní etiologií, postupnou progresí a fatálními důsledky, jehož incidence je celosvětově velmi vysoká. AD postihuje především stárnoucí populaci a manifestuje se postupným úpadkem kognitivních a intelektuálních funkcí. Histopatologické charakteristiky zahrnují přítomnost β -amyloidních neuritických plaků, neurofibrilárních klubek tvořených hyperfosforylovaným proteinem τ a atrofii mozkové tkáně. Hladiny některých neurotransmiterů jsou změněny; sníženy v případě acetylcholinu (ACh), zatímco hladiny glutamátu jsou zvýšeny. V současné době se v rámci terapie tohoto onemocnění používají dvě farmakologické skupiny léčiv: inhibitory acetylcholinesterasy (AChEIs) a antagonisty *N*-methyl-D-aspartátových receptorů (NMDARs) – memantin. Obě skupiny působí pouze symptomaticky, a tak nezastavují progresi onemocnění. Cílem diplomové práce bylo připravit sérii nových hybridních molekul spojujících AChEIs, konkrétně takrin, 7-methoxytakrin a 6-chlortakrin, s molekulou BQCA – pozitivním alosterickým modulátorem M1 subtypu muskarinového ACh receptoru (mAChRs). Inhibiční účinnost těchto nově připravených sloučenin vůči cholinesterasám (ChEs) byla v rámci *in vitro* testování stanovena Ellmanovou kolorimetrickou metodou a vyjádřena jako IC_{50} . Působení na mAChRs pak bylo určeno stanovením koncentrace intracelulárního vápníku za pomoci fluorescenčního indikátoru. Výsledky prokázaly schopnost nově syntetizovaných molekul inhibovat ChEs v mikromolárních a submikromolárních hodnotách IC_{50} , účinek na M1 mAChRs byl ovšem antagonistického charakteru.