

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Student: **Michaela Jarošová**

Školitel: **doc. RNDr. Veronika Opletalová, Ph.D.**

Konzultant: **PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D.**

Název diplomové práce: **Studium a biologické hodnocení nových
takrin-tryptofanových derivátů**

Alzheimerova nemoc (AD) je chronické neurodegenerativní onemocnění s charakteristickými histopatologickými změnami mozku. Je nejčastější příčinou demence. V současnosti žije jen v Evropě asi 7.4 milionů lidí postižených touto chorobou. V souvislosti se stárnutím populace lze v následujících letech očekávat jejich nárůst. Za poškozením nervové tkáně stojí agregovaný β -amyloid ($A\beta$), který narušuje neurony tvorbou gliového lemu s následnými zánětlivými procesy. Hyperfosforylovaný τ -protein působí intracelulární poškození neuronů formováním tzv. neurofibrillary tangles (klubek). To vede k makroskopicky patrné atrofii mozku a úbytku neuronů.

Současná farmakoterapie AD je založena na ovlivnění centrálního cholinergního systému. Za tímto účelem se využívají inhibitory acetylcholinesterasy (AChEIs) – rivastigmin, donepezil a galantamin. Pro terapii středně těžkých až těžkých stádií AD byl schválen antagonist *N*-methyl-D-aspartátových receptorů (NMDA) – memantin. Tato léčiva sice zmírňují projevy nemoci, ale nezabraňují její progresi.

Cílem předkládané diplomové práce bylo připravit nové hybridní sloučeniny, které budou schopné současně ovlivňovat více patologických procesů onemocnění najednou. Za tímto účelem byly vyvinuty takrin-tryptofanové deriváty. Jedná se o novou řadu heterodimerů, které představují nový, v posledních letech intenzivně zkoumaný, přístup k léčbě AD v podobě tzv. multipotentních léčiv (MTDLs).