

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organickej a bioorganickej chémie

Študent: Lucia Pokrievková

Školiteľ: doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.

Školiteľ špecialista: RNDr. Eva Mezeiová, Ph.D., PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D.

Názov práce: Syntéza nových huprínov ako potenciálnych inhibítorov cholinesteráz

Alzheimerova choroba (AD) je komplexné neurodegeneratívne ochorenie, ktoré sa prejavuje postupnou stratou krátkodobej a v pokročilejších štádiách aj dlhodobej pamäte. Charakteristickým histopatologickým znakom AD je prítomnosť neuritických plakov a neurofibrilárnych klobiek v postihnutých oblastiach mozgu. Pri ochorení tiež dochádza k rozsiahlej poruche cholinergnej neurotransmisie. Do súčasnej terapie sú zahrnuté iba dve skupiny liečiv. Prvú tvoria inhibítory acetylcholinesterázy (AChEI), do druhej zaradzujeme memantín, ktorý je antagonistom glutamátových receptorov. Cieľom diplomovej práce bola syntéza novej skupiny liečiv na báze multipotentných zlúčenín tzv. multi-target directed ligands (MTDLs) odvodených od huprínov. Nové zlúčeniny sú navrhnuté tak, aby boli schopné interagovať s obidvomi anionickými miestami achetylcholinesterázy (AChE), čím je vystupňovaný ich inhibičný účinok voči enzýmu. V rámci experimentálnej časti diplomovej práce boli navrhnuté a pripravené dva štruktúrne typy huprínov. Prvým boli heterodiméry na báze huprín-L-tryptofánu (HupY-L-Trp) s rôznou dĺžkou spojovacieho reťazca. Náplňou druhej syntézy bol dizajn a príprava 2-metoxyhuprínu. Inhibičná aktivita nových derivátov voči cholinesteráze (ChE) bola stanovená pomocou Ellmanovej metódy a vyjadrená ako hodnota IC_{50} . Tieto merania vykonali pracovníci Katedry toxikológie a vojenskej farmácie v Hradci Králové (Fakulta vojenského zdravotníctva, Univerzita obrany, Brno). Biologické výsledky nových analógov sa porovnávali s hodnotami referenčných zlúčenín (takrín, 6-chlórtakrín a 7-metoxytakrín). Priepustnosť nových potenciálnych liečiv cez biologické bariéry bola experimentálne overená pomocou tzv. parallel artificial membrane permeability assay

(PAMPA). Toto stanovenie vykonali pracovníci Centra biomedicínskeho výskumu (Fakultná nemocnica Hradec Králové). Biologické výsledky nových derivátov boli rovnako porovnané s hodnotami referenčných zlúčenín. Všetky novovzniknuté molekuly preukázali inhibičnú aktivitu voči obom podtypom ChE v mikromolárnych až nanomolárnych hodnotách IC_{50} s predpokladanou priepustnosťou do CNS.