

Název: Výzkum nových modulátorů cholinesteras

Autor: Mgr. Lukáš Górecki

Abstrakt

Enzym acetylcholinesterasa (AChE) je klíčovým komponentem cholinergních synapsí a nervosvalových spojích. Její biologická funkce je nezbytná pro všechny zástupce živočišné říše. Z patofyziologického hlediska je zapojena do řady onemocnění jako Alzheimerova choroba (AD, z anglického Alzheimer's disease) nebo *Myasthenia gravis*. Význam tohoto enzymu může taktéž být prokázán tím, že se AChE stala spolehlivým terčem pro řadu insekticidů. Mimo jiné nejtoxičtější skupina chemických bojových látek (nervově paralytické látky; NPL) rovněž cílí na tento enzym. V této disertační práci jsme se zaměřili na AChE ze tří různých aspektů, jako cíl proti AD, jako insekticidy a jako enzym, který musí být reaktivován po intoxikaci organofosforovými sloučeninami.

Už od dob nástupu takrinu jako prvního léčivého přípravku proti AD v roce 1993, AChE inhibitory jsou velkou skupinou látek cílící proti tomuto onemocnění. Některé z nich byly i úspěšně uvedeny do klinické praxe (např. donepezil). V dnešní době však stále neexistuje úspěšná léčba tohoto multifaktoriálního onemocnění. Moderní postupy vývoje léčiv se snaží zaměřit na více cílů najednou přípravou takzvané multi-cílové látky (MTDL, z anglického multi-targeted directed ligand). V této práci je popsán vývoj dvou sérií těchto MTDL sloučenin.

Skoro nemyslitelným úkolem se zdálo cílení AChE od určitých druhů hmyzu (přenášedce tropických nemocí) a zároveň zanechat nedotknutelný enzym u prospěšného hmyzu (např. včely), enzym savčí anebo např. ptačí. Napovídá tomu i fakt, že všechny klinicky dostupné insekticidy útočící na AChE mají jen velmi nepatrnou selektivitu. My jsme v této práci využili nových vědeckých poznatků a připravili dvě série látek. Ty nejlepší se ukázaly být významnými selektivními insekticidy.

Reaktivátory AChE představují jedinou kauzální ochranu před organofosforovou intoxikací. V dnešní době stále není účinná protekce, která by zaručovala dobrou prognózu otráveného. V této práci popisujeme vývoj třech nových sérií reaktivátorů AChE, přičemž některé z těchto látek disponují nejučinnějším profilem, který kdy byl prezentován.

Klíčová slova: nervově paralytické látky, acetylcholinesterasa, reaktivátor, oxim, syntéza, *in vitro*