

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Vypracováno na: Univerzita obrany v Brně, Fakulta vojenského zdravotnictví v Hradci Králové, Katedra toxikologie a vojenské farmacie

Kandidát: Mgr. Michaela Mackurová

Vedoucí práce: Doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

Školitel-specialista: mjr. PharmDr. Vendula Hepnarová, Ph.D.

Název diplomové práce: Měření účinnosti nových inhibitorů acetylcholinesterasy pomocí Ellmanovy metody

Cholinesterasy (ChEs) patří k významné skupině enzymů našeho organismu. Nejznámější acetylcholinesterasa a butyrylcholinesterasa hrají důležitou roli v terapii řady onemocnění, mimo jiné i v terapii Alzheimerovy choroby (AD). Jedná se o neurodegenerativní chorobu, které se vyskytuje zejména u osob staršího věku. Patří mezi nejčastější formy demence a její výskyt stále stoupá. Doposud nebyla vyvinuta efektivní terapie AD, dostupná je léčba pouze symptomatická. Je proto nezbytné hledat taková terapeutika, která by byla schopna tuto závažnou nemoc zastavit či vyléčit.

Cílem této práce bylo stanovení inhibiční koncentrace nově syntetizovaných potencionálních léčiv AD vůči oběma ChEs. Testováno bylo celkem 27 derivátů odvozených od takrinu, jež byly obohaceny o substituenty zajišťující nižší toxicitu a lepší penetraci do mozku. Inhibiční potenciál testovaných látek byl stanoven spektrofotometricky pomocí Ellmanovy metody.

Zjištěné výsledky inhibiční aktivity byly ovlivněny jak počtem, tak i druhem navázaných funkčních skupin. Většina z testovaných látek však neprojevila vyšší inhibiční potenciál než odpovídající standard. Nejlepších inhibičních výsledků dosáhly deriváty

substituované atomem chloru v poloze 5 aminochinolinového skeletu. Navýšení počtu atomů chloru v molekule inhibiční potenciál snižuje.

Nejvhodnějším kandidátem pro další testování v hledání účinného potencionálního léčiva AD se jeví látka LG 624, která prokázala nejvyšší inhibiční účinnost vůči AChE ($IC_{50}=34$ nM) i vůči BChE ($IC_{50}=62$ nM) ze všech testovaných látek.

