

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutickej chémie a farmaceutickej analýzy

Študent: Lenka Nemčíková

Školiteľ: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Názov práce: Propargyltakríny – inhibítory acetylcholinesterázy s anti-MAO aktivitou

Alzheimerova choroba (AD) patrí medzi závažné neurodegeneratívne ochorenia, ktoré postihujú predovšetkým osoby staršieho veku. Neurodegeneratívne choroby sa väčšinou prejavujú postupným rozvojom demencie. Demencia však nie je súčasťou starnutia, je vždy dôsledkom patologického procesu. Ako prvý ju opísal Alois Alzheimer. Príčiny vzniku tejto choroby nie sú jasné. Na druhej strane, jednotlivé patologické mechanizmy ochorenia a rizikové faktory sú známe. Z vyššie uvedeného dôvodu neexistuje liek, ktorý by vyliečil Alzheimerovu chorobu. Kombináciou farmakologických a nefarmakologických postupov môžeme zmierniť príznaky, prípadne spomaliť rozvoj demencie, čím sa zlepší kvalita života ľudí, ktorí chorobou trpia.

Liečba využíva inhibítory enzýmu acetylcholinesterázy (AChE) a antagonistu *N*-methyl-D-aspartátových receptorov (NMDA). Medzi inhibítory AChE patrí donepezil, rivastigmín a galantamín. Znížením aktivity AChE sa zaistí rovnováha cholinergnej transmisie, ktorá je narušená už v skorých štádiách ochorenia. Takrín bol prvým liečivom, ktoré bolo uvedené na trh k liečbe AD. V súčasnej terapii sa však nevyužíva kvôli nežiaducim účinkom, hlavne hepatotoxicite. Je však ľahko dostupný, preto sa spoločne s ostatnými inhibítormi AChE stáva základom pre vznik nových zlúčenín vo forme hybridov a multi-target-directed ligands (MTDLs).

V dôsledku patologických procesov v priebehu AD vzniká oxidačný stres, ktorý môže poškodiť neuróny. Príznakom choroby v neskorších štádiách je aj zmena nálady až depresia. Predpokladá sa, že produkty vznikajúce oxidáciou amínov (aldehydy, peroxid vodíka ai.) sú jednou z príčin oxidačného stresu. Inhibícia monoamínoxidázy (MAO), ktorá katalyzuje oxidáciu amínov, by mohla viesť k zmierneniu depresívnych stavov a oxidačného poškodenia nervových buniek.

Využitím designovej stratégie MTDLs vo svojej práci som sa zamerala na syntézu nových molekúl spájajúcich takrínovú časť s propargylamínovou časťou selegilínu (komerčne dostupný MAO inhibítor). Tieto zlúčeniny by mali potenciálne inhibovať enzýmy AChE a MAO, čím by sa mohla zabezpečiť dostatočná koncentrácia neuromediátorov (acetylcholínu a katecholamínov) v mozgoch pacientov trpiacich AD.