

ABSTRAKT

Glutamátergní systém je hlavním excitačním systémem a glutamátové receptory jsou hojně exprimovány v celé nervové soustavě. Jejich nejrozšířenější typ N-methyl-D-aspartátové (NMDA) receptory jsou esenciální pro fyziologický vývoj nervové tkáně, synaptickou plasticitu a kognitivní procesy. Na druhou stranu nadměrná aktivace těchto receptorů vede k excitotoxickému poškození nervové tkáně a pozdějším velmi vážným neurologickým následkům na budoucí kvalitu života pacienta. Narušení glutamátergního systému je společným rysem pro hypoxicko-ischemické poškození, traumatické poranění, neurodegenerativní onemocnění i neuropsychiatrické choroby. Proto jsou glutamátergní systém a potažmo NMDA receptory atraktivním cílem současného neurofarmakologického výzkumu.

Předložená práce se zabývá různými typy molekul modulačně inhibujících NMDA receptor. Výzkum je zaměřen zejména aplikovaným směrem s cílem ohodnotit možný terapeutický potenciál studovaných látek. První skupinu látek představují neuroaktivní steroidy pregnanolon glutamát a pregnanolon hemipimelát inhibičně alostericky modulující NMDA receptor. U těchto molekul jsme s pomocí histologických a behaviorálních metod prokázali jejich neuroprotektivní efekt v hypoxicko-ischemickém a excitotoxickém poškození nervové tkáně. Druhou skupinou látek jsou takrin a jeho 7-methoxyderivát (7-MEOTA) inhibičně ovlivňující současně acetylcholin esterázu a NMDA receptor. Zde jsme popsali vysokou účinnost 7-MEOTA v animálním modelu excitotoxického poškození dorzálního hipokampu. Použitá molekula vykazovala silnější neuroprotektivní efekt než klinicky používaný memantin. Poslední částí studie tvoří zkoumání rychlého mechanismu účinku antagonisty NMDA receptoru ketaminu v modelu depresivního onemocnění, kde jsme popsali aktivaci signální dráhy mTOR po podání ketaminu a její propojení se stresovou reakcí organismu.

Jednotícím prvkem práce je glutamátergní systém hrající roli ve všech animálních modelech a zároveň NMDA receptor, který ovlivňují všechny studované molekuly. Testované látky prokázaly slibný neuroprotektivní potenciál využitelný v budoucnu v preklinických modelech onemocnění CNS spjatých s glutamátergním systémem.

KLÍČOVÁ SLOVA: glutamátergní systém, NMDA receptor, excitotocita, neuroaktivní steroid, takrin, 7-MEOTA, ketamin, neuroprotektivní efekt