

## **Abstrakt**

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Zuzana Faustová

Školitel: Prof. Doutor Jorge Miguel de Ascensão Oliveira

PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D

Název diplomové práce: Vliv inhibice SIRT1 na morfologii a chování *Dánia* pruhovaného

Po objevu spojitosti mezi Silent Information Regulator 2 (Sir2) a jeho schopností ovlivnit délku života v kvasinkách, se Sir2 a jeho sedm savčích ortologů stalo velice zajímavým cílem. Byly nazvány sirtuiny a patří do rodiny histon deacetyláz. Funkce sirtuinů je jedinečná, jako kofaktor mají nikotinamid adenin dinukleotid a jejich aktivita může být ovlivněna vnějšími faktory. Cílem této práce bylo zjistit více o Sirtuinu 1 (SIRT1), který by měl být ze všech savčích sirtuinů nejvíce podobný Sir2 kvasinek. Nejprve jsme testovali vliv inhibice SIRT1 na raný vývoj embrya a larvy *Dánia* pruhovaného (*Danio rerio*). Zjistili jsme, že SIRT1 je důležitý pro normální vývoj a že jeho nedostatek způsobí poruchy kardiovaskulárního charakteru, zpoždění ve vývoji až smrt. Dále jsme se snažili zjistit více o spojitosti SIRT1 s Parkinsonovou chorobou, tím že jsme kombinovali netoxické dávky EX527, inhibitoru SIRT1, a 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP<sup>+</sup>), látkou využívanou k indukci symptomů Parkinsonovy choroby. Nicméně inhibice funkce SIRT1 neochránila embrya ani larvy *Dánia* pruhovaného před toxicitou MPP<sup>+</sup>, ale dokonce právě naopak způsobila mnohem vážnější poškození. Toto naznačuje, že inhibice SIRT1 pravděpodobně není vhodný způsob léčby Parkinsonovy nemoci.