

## Abstrakt

Univerzita Obrany v Brně

Fakulta vojenského zdravotnictví v Hradci Králové

Katedra toxikologie a Centrum pokročilých studií

Student: Mgr. Lucie Drtinová

Školitel: pplk. doc. RNDr. Miroslav Pohanka, Ph. D., DSc

Téma disertační práce: Testování nových potenciálních látek pro léčbu Alzheimerovy nemoci  
Alzheimerova nemoc (AD) představuje nejčastější formu demence, která se projevuje ztrátou zejména krátkodobé paměti, prostorovou dezorientací, progresivní úbytkem kognitivních funkcí a postupnému zhoršování intelektu. Odhaduje se, že celosvětově trpí demencí asi 36 milionů lidí (převážně AD) a toto číslo nadále roste.

AD je nepředvídatelné, multifaktoriální onemocnění bez známé příčiny a kauzální terapie. Ve většině *post mortem* vyšetřených mozků byla objevena ztráta nervové tkáně, oxidativní poškození vyvolané zánětem a rozpadem neuronů, extracelulárně agregovaný amyloid beta v amyloidní plak a smotky hyperfosforylovaného tau proteinu. Ve všech případech toto onemocnění končí letálně, a to po 2-10 letech od stanovení diagnózy. V současnosti je dostupná pouze symptomatická farmakoterapie pro AD a většina léčených pacientů si vůči ní vybuduje po čase toleranci. Účinek léčiv používaných při léčbě AD je založen na inhibici acetylcholinesterasy (AChE) (donepezil, galantamin, rivastigmin) nebo na inhibici N-methyl-D-aspatátových (NMDA) receptorů (memantin).

V této práci byly testovány stávající inhibitory AChE používané v léčbě AD, prekursorů pro syntézu nebo obnovu stávajících inhibitorů a nové potenciální inhibitory AChE syntetizované na Fakultě vojenského zdravotnictví Katedře toxikologie (Univerzita Obrany). Pro experiment byly vybrány standardní metody pro měření inhibice AChE a pro stanovení antioxidačních vlastností látky. Tyto používané metodiky byly obohaceny o nové metody na měření inhibice BACE a inhibici agregace amyloidu beta, které dosud na Fakultě vojenského zdravotnictví zavedeny nebyly. Na základě výsledků experimentu bylo vybráno několik nových látek s účinkem zacíleným na více molekulárních struktur 6

(inhibice AChE, inhibice BACE a inhibice agregace amyloidního plaku) spojených s pravděpodobným vznikem AD a doporučeny k dalšímu *in vivo* testování.