

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Mgr. Andrea Soukupová

Konzultant: doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.

Školitel specialista: plk. doc. PharmDr. Daniel Jun, PhD.

Název rigorózní práce: Hodnocení potenciálních léčiv Alzheimerovy choroby jakožto inhibitorů prolyloligopeptidasy

Alzheimerova choroba (Alzheimer's disease, AD), jeden z nejčastěji se vyskytujících typů demence, je stále více znepokojující zdravotní, ekonomickou i sociální hrozbou. Přes značné úsilí a pokroky v poznání tohoto onemocnění za poslední desetiletí není stále k dispozici adekvátní kauzální farmakoterapie. Léčba je založena pouze na potlačení symptomů onemocnění pomocí centrálních inhibitorů acetylcholinesterasy a memantinu. Ovlivnění enzymu prolyloligopeptidasy (POP), jehož funkce pravděpodobně spočívá v regulaci hladin neuronálních peptidů, získalo pozornost jako možný přístup pro léčbu neuronálních poruch. Protože v minulosti byl vliv inhibitorů POP na zlepšení kognitivních vlastností již prokázán, je tato práce zaměřena na stanovení inhibiční účinnosti nově syntetizovaných sloučenin vůči tomuto enzymu. Testované látky byly primárně koncipovány jako inhibitory acetylcholinesterasy s potenciálním vlivem na N-methyl-D-aspartát (NMDA) receptory. Spolu s možným inhibičním účinkem na POP by zapadaly do nového konceptu léčby AD pomocí na několik cílů zaměřených ligandů (multi target directed ligands; MDTLs). K testování inhibiční aktivity látek vůči POP byla zvolena spektrofotometrická metoda se substrátem Z-Gly-Pro-p-nitroanilidem. Dosažené výsledky ovšem ukázaly, že ve srovnání se standardním substrátem mají testované látky relativně nízkou inhibiční aktivitu vůči POP. Na základě těchto *in vitro* dat nelze tedy u zkoumaných sloučenin očekávat jejich další uplatnění jako vývojových inhibitorů POP.