

ABSTRAKT

V rámci preklinického výzkumu farmakoterapie Alzheimerovy nemoci je v současnosti věnována pozornost multipotentním sloučeninám, umožňujícím intenzifikaci účinku zasažením více patofyziologických mechanismů. Práce se proto zabývala posouzením účinnosti multipotentních sloučenin a kombinované aplikace v modelech kognitivního deficitu u potkana. Společným mechanismem účinku testovaných látek byla modulace neurotransmitterových systémů. Cílem první části práce bylo porovnání účinku experimentální monoterapie a kombinované terapie antagonistou N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů a pozitivním modulátorem receptorů pro kyselinu γ -aminomáselnou typu A (GABA_A) v modelu vyvolaném trimethylcínem. Superiorita kombinované terapie byla prokázána histologickou analýzou hipokampální neurodegenerace, ale v kognitivním testu nedosáhla statistické signifikance. Předmětem zbývajících částí práce byly multipotentní deriváty takrinu. Prokázali jsme pozitivní efekt dimeru 6-chlorotakrinu a 6-nitrobenzothiazolu a dále dimeru 6-chlorotakrinu a L-tryptofanu, působících také jako inhibitory acetylcholinesterázy, v modelu kognitivního deficitu vyvolaném skopolaminem. V případě jiných takrinových derivátů působících také jako antagonisté NMDA receptorů jsme prokázali nízké riziko závažných nežádoucích účinků, což opravňuje zahájení preklinických testů účinnosti. Pozitivní výsledky provedených experimentů jsou podnětem k dalšímu výzkumu účinků testovaných typů látek v modelech Alzheimerovy nemoci.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, animální modely, antagonisté NMDA receptorů, behaviorální farmakologie, demence, inhibitory acetylcholinesterázy, kognitivní deficit, kombinovaná terapie, multipotentní sloučeniny, multi-target-directed ligandy, takrin.