

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Kandidát: Mgr. Veronika Račáková

Konzultant: doc. RNDr. Veronika Opletalová, Ph.D.

Název rigorózní práce: Studium nových modulátorů acetylcholinesterasy.

Organofosforové sloučeniny jsou z chemického hlediska organofosfáty či organofosfonáty. Jsou široce používány jako pesticidy, ale jejich vysoká toxicita a relativně snadná a levná syntéza činí z těchto sloučenin lehce zneužitelné zbraně hromadného ničení – nervově paralytické látky. Toxický efekt těchto látek je založen na ireverzibilní inhibici enzymu acetylcholinesterasy (AChE).

V případě otrav těmito látkami se používá jako účinných antidot anticholinergik (atropin) a reaktivátorů AChE. Účinek reaktivátorů je založen na štěpení komplexu enzym-inhibitor. Nejběžnějšími ve světě dosud používanými reaktivátory jsou pralidoxim, trimedoxim, obidoxim a asoxim (HI-6). Jedná se o látky, které ve své molekule obsahují oximovou skupinu a jeden nebo dva kvarterní dusíky, zajišťující dostatečnou afinitu k AChE.

Hledání a syntéza nových účinnějších širokospektrých reaktivátorů AChE, které by zároveň měly nižší nežádoucí účinky, je stále aktuální. Strategie vývoje nových reaktivátorů AChE zahrnuje několik kroků: popis mechanismu intoxikace organofosforovými inhibitory na molekulární úrovni (molecular design), predikci nových struktur reaktivátorů AChE pomocí umělých neuronových sítí (artificial neural networks; ANN), jejich syntézu, ověření účinnosti *in vitro* a nakonec i testy *in vivo*.

Z publikací navazujících na moji diplomovou práci vyplývá, že nejúčinnějším reaktivátorem pro cyklosarin byl oxim K033 a v případě AChE inhibované chlorpyrifosem oximy trimedoxim a obidoxim. Z novějších publikací pracovníků Fakulty vojenského zdravotnictví se jeví jako velmi úspěšným reaktivátor HI-6. Ten ale není schopen reaktivovat AChE inhibovanou tabunem ani pesticidy. V případě intoxikací tabunem jsou velmi nadějnými reaktivátory oximy K027 a K048. Oxim K027 by mohl být v budoucnosti jedním z uvažovaných kandidátů pro léčbu širokého spektra otrav OFI.

V posledních studiích je velmi diskutovaným tématem použití kombinace dvou oximů současně (HI-6 + trimedoxim, HI-6 + K203). Otázkou ale zatím zůstává zvýšení toxicity při použití dvou reaktivátorů současně.