

## **Shrnutí řešení projektu AZV 15-28967A**

Příprava a analýza více než 200 sloučenin s potenciálními inhibičními účinky na mitochondriální  $\beta$ -amyloid vázající alkohol dehydrogenasu (ABAD; 17 $\beta$ -HSD10) umožnila výběr 50 kandidátů pro in vitro testování. In vitro testování účinků 50 nových inhibitorů ABAD na mitochondriální funkce umožnilo výběr nejslibnějších sloučenin. In vitro metody byly zaměřeny na změnu aktivity vybraných mitochondriálních enzymů (citrátsyntasy, Komplexu I dýchacího řetězce, monoaminoxidas) a mitochondriální respirační rychlosti indukované testovanými sloučeninami. Byla navržena kritéria pro výběr nových sloučenin vhodných pro in vivo aplikaci tak, aby byly vybrány nejbezpečnější sloučeniny z hlediska mitochondriální toxicity. Za předpokladu, že inhibice monoaminoxidas typu B je žádoucím účinkem léčiv pro neurodegenerativní onemocnění, 4 z 50 testovaných sloučenin splnily řešiteli zvolená kritéria (pro minimální účinky na mitochondriální respiraci při současných inhibičních účincích na MAO-B). Na základě všech kritérií byly zvoleny 2 sloučeniny pro ověření biodostupnosti in vivo, kdy obě sloučeniny prokázaly zvýšenou biodostupnost ve srovnání se standardem AG18051 při p.o. aplikaci a zároveň u nich nebyly prokázány známky toxicity. Tyto sloučeniny budou předmětem dalšího výzkumu a vývoje jako potenciální léčiva Alzheimerovy nemoci pro mitochondriální cíl 17 $\beta$ -HSD10. Výsledky projektu byly publikovány v 11 odborných pracích v impaktovaných časopisech, prezentovány na odborných konferencích a vybrané molekuly chráněny formou patentové přihlášky.