

UNIVERZITA PARDUBICE, FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

KATEDRA BIOLOGICKÝCH A BIOCHEMICKÝCH VĚD

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory

Studijní obor: Analýza biologických materiálů

Název diplomové práce: Hodnocení cytotoxicity nově syntetizovaných modulátorů cholinesteráz

Autorka diplomové práce: Bc. Michaela Válková

Vedoucí diplomové práce: pplk. doc. MUDr. Jaroslav Pejchal, Ph.D et Ph.D.

Konzultantka diplomové práce: Mgr. Ľubica Múčková

Oponent diplomové práce: PharmDr. Jan Honegr, Ph.D.

Rok obhajoby: 2019

POSUDEK OPONENTA

Diplomová práce Hodnocení cytotoxicity nově syntetizovaných modulátorů cholinesteráz, řeší vysoce aktuální problematiku preklinického hodnocení nových potenciálních léčiv pro terapii Alzheimerovy choroby (AD) ze skupiny multitarget ligandů cholinesteráz. V předložené práci diplomátka v teoretickém úvodu popisuje etiopatologické, klinické, neuropsychologické a neuroradiologické aspekty Alzheimerovy choroby a podrobně rozebírá zejména jednotlivé teorie vzniku AD. Velká část práce se věnuje současným možnostem zejména farmakologické tak i nefarmakologické léčby AD. Diplomantka využívá recentních poznatků a dobře pracuje s literaturou.

V teoretickém úvodu postrádám, v souvislosti s názvem a zadáním předložené diplomové práce, popis a rozbor předností a nevýhod metod, které se v současnosti využívají pro hodnocení cytotoxicity nových potenciálních léčiv.

V experimentální části se diplomantka věnuje *in-vitro* stanovení cytotoxicity čtyř skupin nových látek, ze skupiny derivátů takrinu a kyseliny čtvercové. Navržená metodika je relevantní, výběr používaných metod odpovídá současným standardům. Získaná data jsou přehledně prezentována jak formou grafů, tak souhrnných tabulek.

Velice kladně hodnotím diskuzi, kdy se diplomantka věnuje vztahu mezi strukturou a aktivitou, identifikuje vhodné málo-toxické kandidáty pro další výzkum ze všech navržených skupin derivátů kyseliny čtvercové (*C2 – C4 monotakrinové a C2 bistakrinové derivátů kyseliny čtvercové*) nebo 7-MEOTA (*C2 – C4, C7 a C8 mono-7-metoxytakrinové a C2 – C5 bis-7-metoxytakrinové deriváty*) a mimo jiné popisuje zajímavý fenomén saturace toxikologického účinku a správně navrhuje možnosti jeho otestování u nově navržených monotakrinových derivátů čtvercové kyseliny.

Po formální stránce práce obsahuje větší množství nepřesností, překlepů, hovorových výrazů a drobných chyb. Místy je v práci patrný nedobře provedený překlad, nebo větná skladba odpovídá větné skladbě v angličtině (z práce vybírám např. radionukleotid místo správného výrazu radionuklid, str. 30. „Zdravými jedincemí“ str. 28, „aji“ str. 30. ...“Koncový signál na cholinergních nervech je vlivem AChE rychlý...” na str. 16, atp.). Práci by prospěla pečlivější jazyková kontrola.

HODNOCENÍ PRÁCE

Předložená diplomová práce přes určité nedostatky, které jsou převážně formálního charakteru, splňuje podmínky na kvalifikační práci a proto ji

doporučuji k obhajobě

a navrhuji hodnocení

C (velmi dobře)

K obhajobě vznáším následující dotazy:

- 1) Pohovořte zevrubně o dalších možnostech a nových trendech pro stanovení cytotoxicity nových látek? Jaké jsou výhody a nevýhody jednotlivých typů testů? Je možné sledovat cytotoxicitu i v reálném čase?
- 2) V kapitole 1.1 uvádíte, že největší incidence AD je v Asii a dosahuje 49%, to je očividná misinterpretace dat. Jak se liší incidence AD mezi jednotlivými rasami?
- 3) Na straně 38 popisujete jednotlivé typy inhibitorů BACE, o jaké typy inhibice se jedná?
- 4) V práci se zmiňujete o problémech s rozpustností nově připravených látek. V současnosti se udává, že až 90% nově navržených látek je ze skupin BCS II a BCS IV. Jaké znáte možnosti pro zvýšení rozpustnosti a biodostupnosti nových léčiv.

V Hradci Králové 21. května 2019



PharmDr. Jan Honegr, Ph.D.