



Praha dne 7. prosince 2021

Počet listů: 2

Děkanát 2. LF UK – Oddělení Ph.D. studia  
ThDr. Jitka Sýkorová, Ph.D.  
V Úvalu 84  
150 06 Praha 5 - Motol

## OPONENTNÍ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Disertační práce byla vypracována doktorandkou Mgr. Markétou Chvojkovou na téma „Účinky multipotentních sloučenin ovlivňujících neurotransmisi ve farmakologických animálních modelech kognitivního deficitu“.

Práce je sepsána formou svázaných publikačních výstupů s předmluvou, která je velmi vhodně strukturovaná a jasně definuje hypotézy a cíle, kterých má být v disertační práci dosaženo. Čtivým slohem je sepsán literární přehled, kde doktorandka představila patofyziologii Alzheimerovy choroby a hlavní hypotézy etiologie vzniku této choroby.

Cíle práce a hypotézy jsou jasně formulovány. Metodika práce vychází z aktuálních trendů behaviorálních experimentů. Imunohistochemické experimenty byly vhodně zvoleny a doplňují tak celkový obraz o působení látky MK-801 a midazolamu v modelu neurogeneze a kognitivního deficitu indukované trimethylcímem a při studiu multipotentních látek v modelu kognitivního deficitu indukované skopolaminem.

Výsledky práce byly publikovány v pěti impaktovaných časopisech, z toho v jedné práci je doktorandka první autor. Všechny publikace prošly náročným recenzním řízením a přináší nové poznatky v psychofarmakologii multipotentních látek na bázi takrinových molekul. Vybrané látky, které prošly studiem v animálním modelu, vykazovaly příznivější profil účinnosti než samotný takrin a jedná se tak jednoznačně o nové vědecké poznatky. Během studia těchto látek výzkumný tým porovnal i nežádoucí a toxické účinky nových látek s kontrolní látkou takrinem a ukázal potenciál těchto látek při léčbě Alzheimerovy choroby.

Závěrem konstatuji, že doktorandka Mgr. Markéta Chvojková prokázala kvalitu své práce a schopnost přinést nové poznatky ve svém oboru. Vzhledem k tomu, že doktorandka předložila disertační práci, která splňuje formální a odborné předpoklady k udělení titulu PhD, **doporučuji tuto práci k dalšímu řízení.**

## Připomínky a dotazy oponenta k obhajobě disertační práce

Po formální stránce práce vykazuje minimum nedostatků. V chybném formátu jsou uváděny sereodeskriptory látek, které se píše kapitálkou, poloha substituentu se píše kurzivou (například u L-tryptofanu, *N*-methyl-D-aspártátu). Struktury látek by měly být všechny kresleny ve stejném stylu a velikosti. Při kopírování struktur z původních publikací dochází ke ztrátě rozlišení a graficky jsou pak odlišné. Použitý citační styl je dostatečně konzistentní, nicméně se vyskytuje několik drobných nedostatků. Přestože uvádění DOI není nutné, je vhodné, pokud se tak rozhodneme, uvádět DOI konzistentně u všech citací. Dále v některých případech chybí rozsah stran.

K doktorandce mám následující dotazy:

- 1) Jako jeden z hlavních důvodů selhání takrinu jako látky pro léčbu Alzheimerovy choroby, je uváděna hepatotoxicita. Můžete se vyjádřit k mechanismu toxicity, a zda by ji nešlo předejít koadministrací látek, které by hepatotoxicitu snížili, jako jsou třeba flavonoidy silibinin, silymarin a podobně?
- 2) Jako jeden z modelů stanovení hepatotoxicity byla zvolena *in vitro* studie s buněčnou linií HepG2, kde látka **10w**, která byla použita v další behaviorální studii, vykazala nízkou toxicitu. Zvažovali jste také examinaci jaterní tkáně po ukončení behaviorálních experimentů?
- 3) Pro korelaci efektu podávaných látek a získaných výsledků behaviorálních experimentů v přeložených publikacích postrádám farmakokinetická data. Informace o hladině látek v plasmě a mozku by byla jistě zajímavá. Uvažujete ještě v rámci pokračujících studiích o změření farmakokinetiky vybraných aktivních látek?
- 4) O takrinu je známo, že podléhá bohaté jaterní metabolické přeměně. Jedním z metabolitů je reaktivní quinon methid. Můžete se vyjádřit k hybridním molekulám takrinu, které jste publikovali, zda lze předpokládat i u těchto látek vznik podobných reaktivních metabolitů?

Doc. Ing. Martin Kuchař, Ph.D.  
vedoucí pracoviště  
Laboratoř forenzní analýzy biologicky aktivních látek  
VŠCHT Praha  
Technická 5  
Praha 6 - Dejvice