

Posudek na dizertační práci „Regulace aktivity katepsinu K pomocí reaktivních inhibičních molekul využitelných v biomedicině“

Předkladatel: Mgr. Jakub Benýšek

Školitel: RNDr. Michael Mareš, CSc.

Mgr. Jakub Benýšek se ve své disertační práci zabývá mechanismem fungování peptidomimetických a nízkomolekulárních inhibitorů lidského katepsinu K (KatK). Za tímto účelem kombinuje přístupy rentgenostrukturní analýzy s výpočetní chemií, enzymologickou analýzou a buněčnými testy. Výsledky jeho práce jsou prezentovány ve třech rukopisech publikovaných v prestižních časopisech (*Bioorg Med Chem, J Med Chem, J Enzyme Inhib Med Chem*).

Dle mého názoru se jedná o téma velmi aktuální, což dokládají i výše zmíněné publikační úspěchy. K dosažení cílů předkládané práce si Jakub musel osvojit široký rozsah experimentálních technik včetně metod molekulární biologie, exprese a purifikace rekombinantních proteinů, biochemická a enzymologická stanovení a v neposlední řadě techniky strukturní biologie. Pevně věřím, že takto široké metodologické portfolio bude dobrým základem pro další kariéru Jakuba ve výzkumu. Ve svém prvoautorském článku popsal vazebný mód jedněch z nejúčinnějších inhibitorů KatK nejen s aktivním maturním enzymem, ale také s jeho s aktivačním meziproduktem. Tyto nové vědecké poznatky mají aplikační potenciál v oblasti racionálního vývoje účinných selektivních inhibitorů KatK jako potenciálních léčiv. Formální stránka práce je zdařilá s občasnými překlepy. Osobně bych však v úvodu přivítala kapitolu popisující detailněji výhody a nevýhody jednotlivých skupin inhibitorů a zdůrazňující, v čem by měla být nová generace látek lepší.

Ráda bych proto položila kandidátovi následující dotazy k širší diskuzi:

1. Mají všechny uvedené skupiny inhibitorů (epoxydy, alkyny, atd.) stejný farmakologický potenciál nebo jsou některé z nich nevhodné pro využití v humánní medicíně?
2. Jaké potenciální vedlejší účinky mají jednotlivé skupiny inhibitorů KatK a jsou mimo zvyšování selektivity jiné strategie k jejich eliminaci?
3. Mají peptidomimetické inhibitory nějaké výhody oproti nízkomolekulárním?

Závěrem můžu konstatovat, že předkládaná dizertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu Ph.D.

Ve Vestci, 17. 3. 2022

Ing. Zsófia Kutil, Ph.D.