

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra sociální a klinické farmacie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2023/2024

Autor/ka práce: **Lenka Táborská**

Vedoucí práce: PharmDr. Aleš Šorf, Ph.D.

Konzultant/ka: RNDr. Ľubica Múčková, Ph.D.

Oponent/ka: PharmDr. Lenka Ťupová, Ph.D.

Název práce: **In vitro charakterizace nových potenciálních modulátorů cholinesteráz**

Rozsah práce: 74 stran, 19 obrázků, 6 tabulek, 171 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | velmi dobrá |
| b) Náročnost použitých metod: | výborná |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | dobré |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | velmi dobrá |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | velmi dobré |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | velmi dobrá |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | velmi dobrá |
| i) Splnění cílů práce: | velmi dobré |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | výborné |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | výborná |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | výborná |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Předložená diplomová práce je zaměřena na charakterizaci vlastností nově syntetizovaných látek, u nichž je na základě chemické struktury předpoklad možného inhibičního účinku vůči lidským cholinesterázám. Práce je srozumitelně napsaná, dobře se čte a vyskytuje se v ní minimum překlepů a pravopisných chyb, v tomto ohledu hodnotím výborně. Z odborné stránky by bylo dobré představit některá témata trochu více do hloubky. Studentka uvádí, že testované látky by v případě potvrzení účinku bylo možné užít pro léčbu neurodegenerativních onemocnění (př. Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba aj.). V práci je vždy stručně popsán patofyziologický podklad nemoci a základ prozatím dostupné léčby, zcela však chybí alespoň stručný náhled aktuální epidemiologické situace, který by dozajista podtrhl význam předkládané práce. Občas se vyskytují i faktické chyby, např. že muskarinové receptory jsou společné pro sympatikus i parasympatikus nebo odporující si informace, např. v jednom odstavci popisuje studentka rivastigmin jako reverzibilní inhibitor a následně vysvětluje, že se jedná o pseudoireverzibilní inhibitor.

Pro naplnění hlavních cílů projektu tj. stanovení inhibičního potenciálu a cytotoxicity testovaných látek byly použity Ellmanova metoda a MTT. Za silný nedostatek považuji

otestování pouze jedné koncentrace nově syntetizovaných látek při stanovování inhibičního potenciálu. Zvolení koncentrace je sice zdůvodněno v diskuzi, avšak při testování zcela nových látek by měla být zvolena širší koncentrační škála. Rovněž nebylo uvedeno, zda byl použit kontrolní inhibitor, jehož užití považuji za zásadní. K testování cytotoxicity mám výhradu, že není nikde uvedena hodnota výchozího pracovního roztoku, ze které vycházelo postupné ředění. Také není uvedeno, zda byly srovnány koncentrace DMSO v jednotlivých roztocích, které by mohlo ovlivnit výsledek cytotoxické reakce. Rovněž mám připomínku k názvosloví testovaných látek. V metodice není názvosloví nijak zmíněno a pracovní názvy jsou prvně použity až v části výsledky. Ze všech výše uvedených důvodů považuji metodiku za nejméně zdařilou a propracovanou, nijak však nezpochybňuji volbu konkrétních metod. Samotné výsledky jsou prezentovány v přehledných srozumitelných tabulkách a jsou dostatečně vysvětleny. Trochu chaotická je diskuze, kdy pro inhibiční část uvádíte, že nebyla stanovena IC50 z důvodu nevýrazné inhibice při testované koncentraci. IC50 jste však stanovovali při testování cytotoxicity, avšak v této části diskuze s pojmem IC50 vůbec nepracujete, přestože výsledky máte přepočítané právě do této hodnoty. Pro neznalého čtenáře by toto mohlo vyznívat velmi zmatečně, protože v jednom odstavci uvádíte, že jste IC50 nestanovovali, ovšem ve výsledkové tabulce k cytotoxicitám je máte uvedené, ale v diskuzi je prezentujete jako prosté koncentrace. Celkově hodnotím práci jako velmi tématicky přínosnou, bohužel z důvodu nedostatečně propracované metodiky nepřináší zcela jednoznačné výsledky a cíle práce byly naplněny pouze částečně.

Dotazy a připomínky:

1. Zhodnoťte stručně aktuální epidemiologickou situaci k neurodegenerativním onemocněním, která popisujete v práci a četnost výskytu otravy organofosfáty.
2. Testované látky byly syntetizovány za účelem možného využití pro léčbu neurodegenerativních chorob jakožto potenciální inhibitory lidských cholinesteráz. V současné době máme v klinické praxi z této skupiny 3 zástupce. Dokážete popsat z jakého důvodu je třeba hledat další zástupce, a jaké vlastnosti bychom u potenciálně nových léčiv s tímto mechanismem účinku uvítali oproti již v praxi užívaným léčivům?
3. Na obrázku č. 14 uvádíte struktury nově testovaných látek. Obrázky a, d, e, f, g jsou zobrazeny jako konkrétní látky. Zatímco u obrázku b, c je jsou naznačeny možné obměny. Znamená to tedy, že zbylých 53 látek jsou různé varianty struktur b,c?
4. Použili jste u inhibičních studií kontrolní inhibitor? Pokud ano, uveďte jaký a v jaké koncentraci. Pokud ne, uveďte proč.

hodnocení, práce je: velmi dobrá

k obhajobě: doporučuji

V Hradec Králové

31. května 2024

podpis oponenta/ky