

**UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra biologických a lékařských věd

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Rok obhajoby: 2024

Autor/ka práce: **Bc. Barbora Hejtmánková**

Vedoucí práce: PharmDr. Miroslav Kovařík, Ph.D.

Konzultant/ka: RNDr. Martina Hrabínová, Ph.D.

Oponent/ka: doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.

Název práce: **Betasekretasa: Produkce a in vitro testování inhibitorů**

Rozsah práce: 66 stran, 10 obrázků, 7 tabulek, 64 citací

**Hodnocení práce:**

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Cílem práce a hlavním přínosem byla produkce, purifikace a verifikace BACE1 vlastní provenience, která byla následně použita k testování celkem 19 inhibitorů BACE1 syntetizovaných na KTVF. K tomu byl předložen text čítající 66 stran se 64 citacemi. Teoretická část vychází z nejrozšířenější hypotézy příčiny AD tj. amyloidogenní cesty zahájené BACE, která ovšem nenachází odpovídající relevanci ve vlastní terapii onemocnění. Experimentální část reflektuje dlouholeté zkušenosti KTVF, např. precizně zpracované použité metody zřejmě vycházející ze SOP či prezentace dosažených výsledků.

Dotazy a připomínky:

Vlastní text je zpracován pečlivě, s minimem překlepů (např. str. 8,16,44, v seznamu zkratk je KTVF uvedena jako kat. toxik. voj. zdravotnictví, chybí AICD). Generické názvy (memantin, verubecestat atd.) se píší malým písmenem. Legendu k obr. (hlavně obr. 1) by bylo vhodné oddělit od vlastního textu (velikostí či typem písma). ApoE4 není důležitým receptorem pro transport lipidů, ale ligandem LDL receptoru (str. 10). KH s lanabecestatem bylo předčasně ukončeno pro neuspokojivý efekt (Westels et al., 2020). Poněkud zavádějící je proto tvrzení, že terapie lanabecestatem byla snášena dobře a nedochází k dalšímu

prohloubení poruchy kognitivních funkcí (str. 16). Prakticky ze stejného důvodu bylo již dříve ukončeno KH s vysokým počtem probandů s verubecestatem (Egan et al. 2018). Diskusní část je uvedena přehledem dosavadních terapeutických možností u AD, vhodnější by bylo zařazení do teoretického úvodu.

Dotazy:

1. Specifikujte svůj konkrétní podíl na praktické části DP (dva cíle, jednak příprava BACE, jednak testování IBACE).
2. Co je monoaminoxidázová dráha (str. 12)
3. Jaká kritéria byla zvolena pro výběr nově syntetizovaných IBACE?
4. Jaký je vztah mezi výnosem (nízký) a posttranslační modifikací (vysoká) IBACE u savčího systému?
5. Na jakém základě se rozlišují již 4 generace IBACE?

**hodnocení, práce je: výborná**

**k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové

3. září 2024

podpis oponenta/ky