

OPONENTSKÝ POSUDEK NA DISERTAČNÍ PRÁCI

Autorka práce: Mgr. Lucie Musilová

Název práce: Bioscavengery jako profylaktika otrav organofosforovými inhibitory acetylcholinesterasy

Oponent: RNDr. Jan Vondráček, Ph.D.

Předložená disertační práce se zabývá aktuální problematikou profylaxe a terapie otrav vysoce účinnými organofosforovými inhibitory acetylcholinesterasy. Práce je tradičně členěna na teoretický úvod, výsledky a diskusi, které jsou prezentovány formou stručných shrnutí prací, na kterých se doktorandka autorsky podílela, a na závěr, shrnující tyto komentované výsledky. Součástí disertační práce je celkem 7 vědeckých článků, z nichž 3 byly již publikovány a 4 byly zaslány k recenznímu řízení. Doktorandka se podílela jako první autorka na 3 pracích, z nichž jedna již byla publikována a lze tedy konstatovat, že podmínky pro podání disertační práce byly splněny. Cíle práce (s. 31) jsou jasně definovány. Postup řešení práce, použitá metodika a výsledky odpovídají cílům disertační práce.

Konkrétní připomínky:

1) Úvod a teoretická část

V úvodní teoretické části autorka shrnuje současné poznatky o mechanismech toxického působení organofosforových inhibitorů acetylcholinesterasy a možnosti profylaxe otrav těmito látkami. Úvodní teoretická část je přehledně zpracována a podává podrobný přehled působení především látek využívaných jako chemické zbraně. Přestože je zmíněn přehled některých pesticidů působících jako inhibitory acetylcholinesterasy, bylo by možná vhodné uvést další podrobnosti, např. epidemiologická data, týkající se otrav těmito látkami a také charakterizovat jejich význam a využití v zemědělské výrobě. Velmi podrobně jsou komentovány enzymy a syntetické látky, které je možné využít jako antidotum.

2) Výsledky a diskuse

Tato část shrnuje publikace zaměřené na přípravu konjugované rekombinantní PTE izolované z *E. coli*; studium reaktivace lidské erytrocytární acetylcholinesterasy a butyrylcholinesterasy komerčně dostupnými oximy a pomocí nových typů látek s oximovou skupinou. Publikace jsou stručně komentovány a v plném znění uvedeny formou přílohy

disertační práce. Vzhledem k tomu, že se jedná obecně o *in vitro* experimenty, bylo by vhodné uvést jaký je vztah použitých účinných koncentrací oximů k hladinám dosažitelným v *in vivo* podmínkách. Existují literární údaje o komerčně dostupných sloučeninách, týkající se jejich farmakokinetiky v lidském organismu?

3) Dotazy

V rámci diskuse bych rád autorce položil několik otázek, které vesměs vyplývají z prezentovaných výsledků:

1) Byly již oximové reaktivátory prakticky využity např. při terapii akutních otrav parathionem, nebo se jedná vesměs o látky, které jsou zatím pouze testovány?

2) Jak je praktické využití fosfotriesterasy limitováno vlastnostmi tohoto proteinu? Je něco známo o tom, zda proniká do tkání či zda může např. procházet hemato-encefalickou bariérou na místa toxického působení organofosforových inhibitorů acetylcholinesterasy? Lze něco říci o tom, jakým způsobem ovlivní PEG modifikace distribuci PTE v organismu?

3) Na základě výsledků lze konstatovat, že látky s oximovou skupinou nebo oximy byly obecně mnohem méně účinné jako reaktivátory butyrylcholinesterasy než acetylcholinesterasy. Lze na základě současných poznatků vysvětlit tento rozdíl? Je něco známo o možných negativních vedlejších účincích těchto látek v organismu?

Závěrem konstatuji, že předložená disertační práce představuje kvalitní výstup postgraduálního studia. Autorka prokázala své tvůrčí schopnosti a předložená práce splňuje požadavky v daném oboru. Proto doporučuji, aby byla práce přijata k obhajobě a dalšímu řízení. Rovněž doporučuji, aby byl Mgr. Lucii Musilové po úspěšné obhajobě práce přiznán vědecký titul Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Brně dne 11.11.2009



RNDr. Jan Vondráček, Ph.D.
Biofyzikální ústav AV ČR, v.v.i.
Královopolská 135
612 65 Brno