

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Markéty Komlóové

Vztah mezi strukturou a biologickou aktivitou nových modulátorů acetylcholinesterázy

Předložená disertační práce byla pojata jako komentovaný soubor devíti publikací, které v době podání práce již vyšly v tisku a souboru ještě nepublikovaných výsledků, které autorka patrně plánuje publikovat.

V úvodu je čtenář stručně uveden do problematiky acetylcholinu, acetylcholinových receptorů a cholinesteráz. Následuje kapitola zabývající se inhibitory acetylcholinesterázy, a to jak ireverzibilními, tak i reverzibilními. Úvodní část je zakončena zmínkou o myastenia gravis. V cíli práce jsou vytyčeny úkoly, jichž chce slečna Komlóová dosáhnout. V další části pak následuje komentář dosažených výsledků. 4. kapitolu tvoří závěr, kde jsou stručně shrnuty dosažené výsledky. Práce je doplněna abstraktem v českém a anglickém jazyce. Následuje seznam publikovaných vědeckých a odborných prací a dále seznam použité literatury, čítající 105 odkazů. Samotný závěr práce tvoří 10 příloh.

Práce je sepsána pečlivě, přesto se však autorka nevyvarovala několika překlepů. Mám k ní rovněž několik připomínek a dotazů.

Na str. 16 je uvedeno, že „odstupující skupinou“ je cholin; zde by bylo přesnější uvést, že odstupuje molekula cholinu.

Na str. 23 autorka popisuje dealkylaci fosforylové části komplexu enzym-inhibitor. Jakým mechanismem k tomu dochází?

Jedním z cílů práce byla příprava inhibitorů acetylcholinesterasy jako potenciálních léčiv v terapii myastenia gravis. Té je však věnováno pouze několik řádků na str. 31. Myslím, že zde autorka opravdu šetřila místem, tato část je až extrémně stručná. Z jakého důvodu začíná vlastní komentář k přílohám přílohami 8, 9 a 10 a ne přílohou 1. Osobně si myslím, že i ostatní komentáře k jednotlivým publikacím jsou velmi stručné. Zde bych si představoval spíše ucelený pohled na danou problematiku s komplexní diskusí dosažených výsledků, a ne prakticky se opakující podobné komentáře k jednotlivým publikacím. Rovněž mi zde chybí širší zhodnocení vztahu struktura-účinek.

V kapitole 3.1.1. je uvedeno, že molekula s 12 členným spojovacím řetězcem nevykazuje žádnou signifikantní aktivitu, zatímco je-li spojovací řetězec 10 nebo 11 uhlíkatý, je aktivita nejvyšší. V případě isochinolinu resp. chinolinu (příloha 2 a 3) je to 8, resp. 10 členný spojovací řetězec. Má pro to autorka nějaké vysvětlení? Rovněž by zde mohl být diskutován i vliv heterocyklu; proč u chinolinu a isochinolinu je aktivita vyšší než v případě pyridinu.

U inhibitorů s but-2-enovým spojovacím řetězcem byly testovány pouze *E*-izomery? Jak autorka určila, že se jednalo právě o *trans* deriváty? Nepokoušeli jste se připravit i *Z*-izomery, případně sledovat závislost prostorového uspořádání na aktivitě?

Budou studie s nesymetrickými inhibitory AChE publikovány, v případě že ano, v jakém časovém horizontu?

Na str. 45 je chybná struktura sloučeniny SAD-128. Zároveň i odkaz na obrázek 24 je nesprávný. Používá se tato sloučenina v klinické praxi? Odkaz na klinické studie je již z let 1978-1989.

Na str. 47 se autorka odkazuje na chybný obrázek.

V závěru postrádám celkové shrnutí výsledků práce, např. kolik sloučenin bylo celkem připraveno, zda byly v literatuře popsány, jaké sloučeniny byly nejaktivnější, zda byla u farmakologicky významných sloučenin stanovena jejich toxicita atp.

Jelikož v komentovaných člancích je uvedena celá řada autorů, měla by autorka jasně specifikovat podíl vlastní práce.

Je-li práce pojata jako komentovaný soubor publikací, není nutné uvádět experimentální část, ta je uvedena v publikacích, nicméně mě překvapilo, že způsob přípravy finálních sloučenin je uveden pouze v jediné publikaci.

V publikacích je rovněž uvedeno, že NMR spektra byla měřena na spektrometru Varian Gemini. Domnívám se, že si autorka mohla zjistit skutečný typ přístroje, na kterém byly analýzy prováděny.

Závěrem konstatuji, že slečna Komlóová připravila v rámci svého postgraduálního studia poměrně velké množství sloučenin. Je rovněž autorkou a spoluautorkou řady publikací v renomovaných časopisech o celkovém impakt faktoru 26.661. Z těchto důvodů práci doporučuji k obhajobě.

V Hradci Králové, 24.8. 2012

Doc. PharmDr. Jiří Kuneš, CSc.