

Posudek na disertační práci

Autor: Mgr. Kamil Musílek

Název práce: Syntéza nových reaktivátorů acetylcholinesterázy a jejich evaluace proti otravám organofosfáty in vitro

Oponent: Doc. MUDr. Jiří Bajgar, DrSc.
Katedra toxikologie (K 304)
Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Hradec Králové

Hradec Králové, 27. listopadu 2007.

Předložená práce obsahuje 191 stran textu včetně všech příloh. Je členěna do 7 částí, když počítám i seznam použité literatury (nečíslovan jako část disertační práce). Formulace problematiky a způsob řešení jsou prezentovány jednou stranou textu, jedná se však o stručné a výstižné shrnutí všeho, co chtěla práce dosáhnout. Následuje přehled současného stavu řešené problematiky, který stručně uvádí i nejnovější znalosti o cholinesterázách, OF inhibitech, a zmiňuje se i o profylaxi a léčbě otrav způsobených těmito látkami. Těžiště práce tvoří přílohy (název se mi zdá nepříliš šťastný, indukuje něco jako doplnění a přitom se jedná o zásadní část práce). Jsou to otisky 25 již publikovaných prací v našich i zahraničních časopisech, kde je Musílek uveden jako první autor 16x, z toho 12x v impaktovaných časopisech. Následují souhrny česky i anglicky a použitá literatura.

Předložená práce dokumentuje, že bylo připraveno a na různé úrovni testováno více než 70 nových reaktivátorů acetylcholinesterázy. Některé z nich se vyrovnaly nebo byly i více účinné z hlediska jejich reaktivační účinnosti na tento enzym, ale jen vůči acetylcholinesteráze inhibované jen některými inhibitory, tzn. že se dosud nepodařilo nalézt univerzální reaktivátor, působící na enzym inhibovaný všemi používanými látkami (nebo alespoň jejich většinou). Jsou naznačeny i další směry výzkumu, které by mohly vést k tomuto cíli. Uvedené publikace jsou všechny v časopisech s recenzním řízením včetně českých periodik, z toho je 19 prací v časopisech s IF. Již tento fakt oponentovi práci na jedné straně usnadňuje a na druhé ztěžuje – těžko si vymýšlet připomínky u již recenzovaných článků. Snadnější je pak hodnocení práce – bez její kvality by práce nemohly být publikovány. Snad jen několik poznámek, které nijak nesnižují hodnotu práce a měly by sloužit k vyjasnění či upřesnění některých formulací autora.

V úvodu se tvrdí (1. Formulace problematiky a způsob řešení), že základem práce byla rešerše, která ovšem vyšla v roce 2007. Je mi ale jasné, že tato práce na začátku být musela a publikace je jenom završením zkoumání a analyzování literatury.

Zajímalo by mne, jakou zásadní roli hraje AChE při neurotransmisí v hematopoetickém systému (2.1. Cholinesterasy).

Na str. 5 se nejedná o ústa ale o ústí kavity (v práci je napsáno ústní) katalytické podjednotky.

Na str. 10 - na začátku kapitoly bych uvítal i zmínku o principu účinku profylaxe u reversibilních inhibitorů - když už je princip uveden u scavengerů.

str. 11 - Jak se využívá kombinace terapie při přípravě (podtrženo oponentem) antidotních prostředků?

Str. 13 – antikonvulzivní terapie např. diazepamem je důležitá i z hlediska zabránění ireversibilních změn v CNS, které nejsou přímo způsobeny inhibicí cholinesteráz, ale právě ovlivněním jiných systémů (GABA). Na téže straně je zmiňován wet-dry autoinjektor s obsahem HI-6, v tomto autoinjektoru je ale také atropin.

Nejedná se o připomínky zásadní, stejně tak jako následující dotazy jsou spíše motivovány snahou objasnit další směry výzkumu nebo perspektivy v této oblasti:

Jak si autoři představují zavedení sacharidového/steroidního zbytku do molekuly reaktivátoru?

Nebylo by možné v souvislosti se zavedením specifické aminokyselinové části (s cílem zvýšit afinitu) uvažovat i o spojení s „inhibitorovou“ částí? Např. ambenonium má velmi vysokou afinitu, jedná se však o velmi účinný inhibitor.

Závěr

Předložená práce splňuje po formální i obsahové stránce všechny požadavky na disertační práce kladené. Je velmi dobře dokumentována a svědčí o invenci autora i o jeho schopnostech dále vědecky na vysoké úrovni v práci pokračovat. Doporučuji práci přijmout a autorovi udělit příslušnou vědeckou hodnost.


Doc. MUDr. Jiří Bajgar, DrSc.