

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické botaniky a ekologie

Studijní program: Zdravotnická bioanalytika

Posudek oponenta diplomové práce

Oponent/ka: prof. RNDr Lubomír Opletal, CSc.

Rok obhajoby: 2016

Autor/ka práce: **Bc. Iveta Polzerová**

Název práce:

Ovlivnění kinas uplatňujících se v patogenezi Alzheimerovy choroby

Rozsah práce: počet stran: 89, počet grafů: 0, počet obrázků: 17,

počet tabulek: 1, počet citací: 132, počet příloh: 0

Práce je: rešeršní

a) Cíl práce je: zcela naplněn

b) Jazyková a grafická úroveň: výborná

c) Zpracování teoretické části: rešeršní práce, nelze hodnotit

d) Popis metod: výborný

e) Prezentace výsledků: výborná

f) Diskuse, závěry: výborná

g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Případné poznámky k hodnocení:

Tato diplomová práce je zaměřena na ovlivnění kinas, které se uplatňují v patogenezi Alzheimerovy choroby (AD). Po stručné charakterizaci etiopatogeneze choroby popisuje autorka fyziologické a patofyziologické funkce zejména GSK-3 β a CK-1 δ , zmiňuje se o dalších kinasách, podílejících se na patogenezi AD, zabývá se metodami testování aktivity a inhibice kinas *in vitro* a *in silico* a uvádí příklady syntetických a přírodních inhibitorů. Jejím cílem bylo vytvořit přehled dosud studovaných přírodních látek (z mořských organismů) s inhibiční aktivitou vůči kinasám především vůči GSK-3 β , které by mohly přinést nové poznatky směřující k využití jako potenciální farmaka v terapii AD. Tento cíl byl naplněn.

Práce je napsána odborně velmi slušným stylem, terminologicky neobsahuje neobratné výrazy a je věnována kromě jiných významně dvěma enzymům: GSK-3 β a CK-1 δ . Výběr literatury je uvážlivý; výsledky výzkumu kinas jsou publikačně velmi četné, autorka je dovedla v potřebné míře selektovat. Většina kapitol poskytuje čtenáři reprezentativní přehled o problému, jemuž jsou věnovány. Jen ojediněle se vyskytují terminologické nepřesnosti (zaměňování významu slov „léčivo“ a „lék“). Na konci většiny kapitol hovořících o jednotlivých enzymech je vždy poukázáno na vliv dotyčného enzymu v průběhu vývoje AD.

Metody pro stanovení inhibice enzymů zabírají 10 stran z celé práce, což by se mohlo zdát jako zbytečně rozsáhlé, ale není tomu tak. Stanovení inhibice kinas je podstatně složitější ať už z hlediska invenčního, anebo experimentální metodiky, než např. stanovení inhibice cholinesteras. Přitom věrohodnost tohoto stanovení je základem úspěchu pochopení reakčních mechanismů a vývoje nových léčiv. Z přehledu je jasně vidět, že tento fenomén je obecně znám a je mu věnována velká publikační pozornost.

Kapitola o přírodních látkách je přínosná a inspirativní a zcela vystihuje současný stav v oblasti publikační.

Literatura byla zpracována velmi přehledně a pečlivě a obsahuje údaje na úrovni současné doby.

Vzhledem k rozsahu, výbornému zpracování této práce a objemu údajů doporučuji publikovat tuto práci ve formě přehledového článku.

Dotazy a připomínky:

- 1) GSK-3 β navozuje substrátově selektivní fosforylaci. Její vliv na fosforylaci τ -proteinu je poměrně dobře znám, stejně tak jako ovlivňování proteolytického štěpení APP. Existuje v literatuře vysvětlení (alespoň náznakové), jakou kaskádu tento enzym ovlivňuje v případech psychiatrických onemocnění (schizofrenie, bipolární porucha, deprese)? Může jít o ovlivnění cholinergního systému (např. v případě schizofrenie je známo zmenšení čelního laloku a naopak zvýšená hladina dopaminu v corpus striatum)?
- 2) Vliv GSK-3 β na regulaci glukosové homeostázy je už běžně známou záležitostí. Vliv tohoto isoenzymu na aktivaci glukosových transporterů a navození inzulinové rezistence a glukosové intolerance je nezpochybnitelný. Jsou také poměrně dobře známy problémy diabetiků se slovní a vizuální pamětí (inzulinové receptory jsou i v partiích mozku, kde se utváří paměť, např. ve frontálním laloku), simulující klinické příznaky AD, pochopitelně následně s neprokázanou demencí. Bylo z tohoto hlediska vyvinuto nějaké terapeutické schéma zásahu do exprese GSK-3 β tak, aby byl tento „sdružený“ efekt tlumen?
- 3) Přestup potenciálních léčiv přes HEB v případě regulace aktivované GSK-3 β je problémovou záležitostí. Existuje v tomto směru ve vývoji nových farmak příspěvek nanotechnologií?
- 4) V jakém stadiu je klinické testování manzaninových derivátů v této době?
- 5) Indolový skelet je zdá se bazí chromoforu aktivních inhibitorů GSK-3 β ať už syntetických, nebo přírodního původu z mořských zdrojů. Vyskytují se v literatuře údaje o podobné aktivitě indolových alkaloidů z rostlin?

Celkové hodnocení: výborně, k obhajobě: doporučuji.

V Hradci Králové dne 25. 5. 2016

.....
podpis oponentky / oponenta