

Oponentský posudek

doktorské disertační práce Mgr. Lucie Drtinové

TESTOVÁNÍ NOVÝCH POTENCIÁLNÍCH LÁTEK PRO LÉČBU ALZHEIMEROVY NEMOCI

Oponovaná disertační práce byla vypracována jako kvalifikační spis k získání titulu Ph.D. na Katedře toxikologie Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové. Práce vznikla v rámci projektu, který se zabývá vývojem nových léčiv Alzheimerovy nemoci (AD). Tato závažná neurodegenerativní choroba představuje nejčastější formu demence, která se projevuje progresivní ztrátou kognitivních funkcí, zejména v oblasti krátkodobé paměti, prostorovou dezorientací a postupným zhoršováním intelektu. Odhaduje se, že celosvětově trpí AD přibližně 40 milionů lidí a toto číslo nadále roste. Výzkum v této oblasti je proto vysoce žádoucí. AD má nejen zdravotnické, ale také významné ekonomické aspekty. Přes veškerý pokrok medicíny zůstává důvod vzniku AD nejasný a léčba je jen symptomatická. Již několik let nebyl v terapii AD zaznamenán žádný větší posun. Nejúčinnějšími léky pro zlepšení kognitivních funkcí u této choroby zůstávají inhibitory cholinesteras.

Disertační práce má 84 stran a je tvořena:

- a) Teoretickou částí, která sumarizuje současné poznatky o AD a pojednává o možných přístupech k terapii nemoci
- b) Metodologickou částí, popisující použité materiály, chemikálie, metodické postupy a statistické hodnocení výsledků
- c) Výsledkovou částí, ve které jsou shrnuty výsledky testování různých typů látek v testech *in vitro* a *in vivo*
- d) Diskusní částí, která hodnotí výsledky testování nových potenciálních léčiv AD a srovnává je se současně používanými farmaky
- e) Přehledem literárních pramenů, ze kterých autor čerpal. Těch je celkem 158, jsou dobře vybrány s ohledem na řešenou problematiku a jsou recentní.

Cílem disertační práce bylo prozkoumat vlastnosti látek působících na rozvoj AD u sloučenin používaných v současné léčbě AD, molekul které jsou používány k přípravě inhibitorů cholinesteras a také látek nově syntetizovaných. Jedná se o strukturně velmi odlišné sloučeniny, které ale mají společný mechanismus účinku: inhibují cholinesterasy. Výběr struktur byl motivován snahou aby látky inhibovaly cholinesterasy nebo fungovaly jako farmakofor, který by mohl vylepšit jejich inhibiční působení, nebo umožnily vazbu na některý z jiných molekulárních cílů souvisejících s AD. Díky tomuto výběru se ale mezi testované látky dostaly i takové sloučeniny, jejichž význam pro terapii AD je jen okrajový.

Výsledkem práce je velké množství experimentálních dat souvisejících jednak s inhibicí cholinesteras (AChE i BuChE), jednak s agregací beta-amyloidového proteinu (abeta) a tvorbou jeho fibril, jakož i jednoho z enzymů, který se podílí na

tvorbě abeta z jeho prekurzoru – beta-sekretázy. Na základě dosažených výsledků byla potvrzena vhodnost již několik let v terapii AD využívaného donepezilu a dosud nedoceněného huperzinu A. Dále byly vybrány tři nově připravené látky, které by bylo vhodné podrobit dalším testům na zvířecím modelu AD. Patří totiž mezi ty, které by mohly působit na více cílových místech najednou (multitarget) a mohly by tak naznačit směr, kterým by se měla ubírat syntéza nových molekul. Tímto disertační práce naplnila deklarovaný cíl.

Když pomínu drobné překlepy v práci, musím konstatovat, že disertace je napsána čtivě a srozumitelně a že přináší nové, originální, zajímavé a často i překvapivé výsledky, kterých bylo dosaženo pomocí moderních metod. Jsem si vědom toho, že jejich konfrontace v rámci diskuse je obtížná, protože žádné podobné práce nebyly publikovány. Zpracovávané téma je bezesporu velice aktuální a autorka svými pracemi vstupuje do exkluzivního klubu „hledáčů“ nových kognitiv či antidementiv, jak jsou tato léčiva v literatuře označována. Není zde žádnou začátečnicí a o to více mne mrzí, že její disertační práce neobsahuje samostatný přehled prací se vztahem k problematice AD, na nichž se autorsky podílela. V databázi PubMed jsem takových prací našel pět, ale jistě jich bude více.

Protože jsem se v minulosti spolupodílel na vývoji různých derivátů takrinu jako potenciálních antidementiv, potěšilo mne, že autorka do spektra svého zájmu zahrнула také 7-methoxytakrin (7-MEOTA) a že u něj objevila nové zajímavé vlastnosti, které by mohly být pro jeho další osud a osud jemu podobných látek důležité.

Práce splnila svůj cíl a studentka prokázala svou erudici při práci v laboratoři a prokázala i schopnost předávání teoretických a praktických poznatků. Vlastní přínos studentky pro teorii vědního oboru a pro praxi vidím v jejím širokém metodickém záběru a ve schopnosti vidět věci v souvislostech.

Na závěr svého hodnocení bych chtěl studentce položit otázku:

Dovedla byste zformulovat jaké vlastnosti by podle vás mělo mít ideální kognitivum a troufla byste si odhadnout, který mechanismus farmakologického účinku by mohl být pro takové léčivo nejvýznamnější?

Závěry: *Disertační práce Mgr. Lucie Drtinové splňuje v plném rozsahu požadavky kladené na doktorskou disertační práci. Předloženou prací prokázala schopnost tvůrčí práce v oblasti výzkumu a způsobilost k samostatné vědecké práci. Splňuje tak požadavky kladené na doktorskou disertační práci ve smyslu § 47 zákona č. 111/1998 Sb. o VŠ. Disertace má nejen hodnotu jako kvalifikační spis, ale přináší i množství nových poznatků z nichž část již byla publikována. Doporučuji práci přijmout jako podklad k dalšímu řízení s autorkou ve věci přiznání vědeckého titulu Ph.D.*

Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc.,
Katedra radiologie, toxikologie a ochrany obyvatelstva,
Zdravotně sociální fakulta
Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích
České Budějovice

V Hradci Králové, 19. srpna 2014