

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmaceutické botaniky

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Adriana Muchová**

Vedoucí práce: PharmDr. Jakub Chlebek, Ph.D.

Rok obhajoby: 2020

Konzultant/ka práce:

Oponent/ka: doc. Ing. Kateřina Macáková, Ph.D.

Název práce:

Antiagregačná aktivita alkaloidov a jej potencionálne využitie v terapii Alzheimerovej choroby

Rozsah práce: počet stran: 126, počet obrázků: 33, počet tabulek: 8, počet citací: 102

Hodnocení práce:

- a) Aktuálnosť/ originalita tématu: výborná
- b) Odborná úroveň zpracování: dobrá
- c) Přehlednost a srozumitelnost textu: dobrá
- d) Výstižnost a adekvátnost závěrů: dobrá
- e) Splnění cílů práce: dobré
- f) Množství a aktuálnosť literárnych odkazů: dobré
- g) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): veľmi dobrá
- h) Formálna úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): veľmi dobrá

Případné poznámky k hodnocení: Studentka Adriana Muchová zpracovala velice rozsáhlou rešeršnú prácu, ke ktorej mám radu pripomienok. Téma je podľa mého názoru aktuálne o čomž svedčí veľké množstvo vedeckých prác, ktoré boli v poslednej dobe publikované a ktoré sú v práci citované. Vzhľadom k tomu, že sa jedná o rešeršnú prácu veľkého rozsahu je však celkový počet citácií nízky. V práci je niekoľko kapitol o rozsahu väčším než jedna strana, kde nalezneme len 1-2 citácie (napr. 3.1.1., 3.1.2.2., 3.2.3.). Niektoré kapitoly nemajú logickú posloupnosť, napr. kapitola 3.2 by mala byť súčasťou kapitoly 3.1, pretože hemokoagulácia je jednou z 4 fází hemostázy. V kapitole 3.2 je navyše uvedená podkapitola "Stádia krvného sráženia", ktorá by mala byť nadradená kapitole 3.2. Stejně tak podkapitola "Současný pohled na hemostázu" nepatří pod kapitolu hemokoagulace. Kapitola 3.2.6. Patologie hemostázy nemá podľa mého názoru pro prácu význam, pretože nemá žiadny vzťah k riešenému tématu. Kapitola 3.4 Antiagregancia by sa zařadila za kapitolu "Hemostáza" a ne až za kapitolu Alzheimerova choroba. Také dělení jednotlivých strukturních typů alkaloidů nemá jednotnou strukturu. Zatímco u indolových alkaloidů jsou látky rozděleny na 4 strukturní typy (kapitola pyrolidinoindolinové alkaloidy pojednává pouze o 1 látce), izochinolinové alkaloidy obsahují pouze 2 podkapitoly (aporfínové a protoberberínové alkaloidy) i když je zde popsáno mnoho ďalších strukturních typů (napr. je zde více než 10 benzylochinolinových alkaloidů a podobný počet fenantrenových alkaloidů). - V práci je 33 obrázků, na ktoré nejsou v textu žádné odkazy, takže v niektorých prípadoch není zřejmé, ke které části textu obrázky patří. Stejně je to s tabulkami. Popisy obrázků v niektorých prípadoch neodpovídají obsahu (obrázky 12 a 15 - ne vše jsou aporfínové

alkaloidy). V případě, že je uvedena základní struktura alkaloidu a jednotlivé látky jsou pak v tabulce pod touto strukturou (Obr. 7, 8, 17, 18), potom by tabulka měla být součástí obrázku a není možné ji uvádět jako samostatnou tabulku. Taková tabulka bez obrázku nemá žádnou vypovídací hodnotu. Na některých dalších obrázcích, kde by bylo možné postupovat při tvorbě obrázku podobným způsobem jsou pak jednotlivé struktury alkaloidů (14, 15, 20, 22, 29). Ve dvou případech jsou uvedeny dva obrázky se stejným názvem (Obr. 14 a 15, 27 a 31). Pokud mají obrázky stejný popis, potom by měly být struktury v jednom obrázku. Na obrázku 32 nemají jednotlivé struktury stejnou velikost. V případě, že se obrázek vejde na jednu stranu, potom není vhodné jej umisťovat na strany dvě, protože to zhoršuje přehlednost (obr. 12, 22, 29), což platí i pro tabulky (tab. 2). V tabulkách pod obrázky 7 a 8 jsou tučným písmem napsána čísla látek, která jsou použita v textu, což umožňuje čtenáři snadnou orientaci při popisu vztahu mezi strukturou a aktivitou. Škoda, že studentka neuvedla tato čísla i u dalších látek v obrázcích. V obrázku 14 jsou uvedeny dvě rozdílné struktury se stejným názvem.

- V úvodu je nastíněn vztah mezi krevními destičkami a Alzheimerovou chorobou (AD) o které práce pojednává, ale již zde není popsán důvod, proč se práce věnuje alkaloidům. Je zde pouhé konstatování, že v práci jsou shrnuty účinky alkaloidů na agregaci destiček.

- Cíl práce není formulován jednoznačně. Je zde uvedeno "určité strukturální typy alkaloidů", ale nikde v práci není napsáno, podle čeho byly vybírány strukturální typy. Dále je zde uvedeno, že "cílem práce bylo využít tento efekt (inhibice agregace krevních destiček) v potenciální terapii". Předpokládám, že jde jen o špatnou formulaci záměru, protože takovéto cíle jsou v rešeršní práci nedosažitelné. Dalším cílem bylo definovat nové možné terapeutické cíle AD. V práci je podrobně popsán možný vztah mezi krevními destičkami a vývojem AD, ale možné terapeutické cíle zde definovány nejsou. Ač se domnívám, že šlo i v tomto případě pouze o nevhodnou formulaci cíle, musím splnění cílů hodnotit s ohledem na cíle v práci uvedené, které byly splněny pouze částečně.

- V kapitole o agregaci krevních destiček postrádám popis kaskády kyseliny arachidonové, na kterou cílí řada agonistů používaných při screeningu antiagregační aktivity.

- V kapitole 3.5 Alkaloidy s antiagregační aktivitou je na úvod výpis z přehledového článku publikovaného v roce 2016, který nijak nezapadá do konceptu celé kapitoly, stejně jako další část "Antiagregační mechanismus rostlinných alkaloidů". Poté následuje pouze výpis z jednotlivých studií, které jsou rozděleny podle strukturálních typů alkaloidů. V některých případech byla jedna látka testována ve více studiích (např. rutekarpin) a tyto výsledky nejsou dány dohromady, ale jsou samostatně v rámci jednotlivých studií. Struktura této části je velmi nepřehledná. Studií, které popisují antiagregační účinky alkaloidů je velká řada a v této práci nejsou uvedeny všechny, což je vzhledem k jejich velkému počtu pochopitelné. V úvodu by však mělo být vysvětleno podle jakého klíče byly vybírány strukturální typy uvedené v práci. Některé strukturální typy jsou uvedeny ve více kapitolách (například fenantrenové alkaloidy jsou v kapitolách "Izochinolinové alkaloidy" a "Aporfinové alkaloidy") a některé alkaloidy jsou špatně zařazeny (některé izochinolinové alkaloidy jsou uvedeny v kapitole "chinolinové alkaloidy"- chelerytrin, dihydrochelerytrin). Alkaloidy jsou číslovány od čísla 1 vždy v rámci jednotlivých studií, nikoliv průběžně, jak je v práci tohoto typu obvyklé. Například látka č. 1 je tedy v této práci uvedena více než 20x, pokaždé s jiným názvem a např. látka rutekarpin je uvedena třikrát pokaždé s jiným číslem (1, 2, 6). Tento způsob číslování látek je velmi nepřehledný a velmi snadno může dojít k záměně látek. Také není jasné, podle čeho byly vybírány látky, jejichž struktura je vyobrazena, protože zde nejsou struktury všech zmíněných látek. V práci jsou uvedeny výsledky dvou studií, ve kterých nebyla testována žádná aktivita (citace 77 a 79). Naopak v jedné studii (citace 70) byly testovány kromě v práci uvedeného glaucinu i některé protoberberinové alkaloidy, které v práci uvedeny nejsou. V kapitole "Aporfinové alkaloidy" je v úvodu studie popisující účinky glaucinu a až poté následuje obecný úvod o aporfinových alkaloidech. V práci jsou uvedeny i nealkaloidní látky jako osthenol, osthol, psoralen a další kumariny a flavonoid ayanin (str. 102,103).

- Kapitola "Diskuze a závěr" pouze shrnuje celou práci, takže bych z názvu kapitoly vypustila slovo "diskuze" i vzhledem k tomu, že se jedná o rešeršní práci. V celé kapitole je uvedena pouze jedna citace, což také odpovídá tomu, že se jedná o "Závěr".
- Jazykovou úroveň práce mohu hodnotit jen obtížně, protože nejsem zblhlá ve slovenštině. I přes to jsem v práci zaznamenala překlepy a chybějící slova ve větách.

Dotazy a připomínky:

- 1) Uveďte nejčastěji využívané in vitro metody testování antiagregační aktivity.
- 2) V úvodu kapitoly "Alkaloidy s antiagregační aktivitou" máte uvedeno, že z protidestičkových činidel se používá několik typů alkaloidů. Je v současné době v antiagregační terapii používána nějaká alkaloidní látka nebo látka od ní odvozená?
- 3) Má některá z látek, které jsou uvedeny v práci, potenciál pro praktické využití v antiagregační terapii nebo terapii AD? Pokud ano, potom uveďte která a proč?
- 4) V závěru práce máte uvedeno, že některé rostliny se jeví jako prospěšné pro terapii AD. Uveďte, které rostliny a vysvětlete proč.

Celkové hodnocení, práce je: dobrá, k obhajobě: doporučuji

V Hradci králové dne 4. 6. 2020

.....
podpis oponentky / oponenta