

Oponentský posudek disertační práce „Interaction of organophosphorous poisoning antidotes with muscarinic and nicotinic receptors“, předložené panem Mgr. Ondřejem Soukupem

Předložená práce se zabývá látkami, které jsou pro svůj účinek tj. jako antidota revertující inhibici acetylcholinesterasy, vyvíjeny a studovány na pracovišti Katedry toxikologie Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany s cílem získat a zavést do praxe Armády ČR i civilních složek nové a účinné látky s antidotálním efektem vůči intoxikaci organofosfáty. Práce kolegy Soukupa přispívá k poznání mechanismu účinku těchto nově vyvíjených látek a může tak být cenným přínosem pro poznání interakcí těchto látek jak se samotnou acetylcholinesterasou, tak s acetylcholinovými receptory muskarinového a nikotinového typu. Práce je velmi přehledná, je sepsána slušnou angličtinou se souhrnem v českém a anglickém jazyce. Zde bych jen upozornil na diskrepanci v textu, kdy v češtině je rozdíl v aktivitách uváděn jako tisícinásobný, ale v anglickém textu jako „three times“ – zřejmě chybí „of magnitude“, tedy rozdíl tří řádů. Práci tvoří vlastně komentář k problematice a soubor osmi kvalitních prací v recenzovaných mezinárodních časopisech (sedmkrát s impakt faktorem), ve kterých je předkladatel disertace vždy autorem prvním.

Aktuálnost tématu není snad ani třeba zdůvodňovat, protože vyplývá z potřeby najít a poznat co nejlépe mechanismy reaktivace acetylcholinesterasy a mechanismy odpovědi dalších systémů na zasažení organofosfáty jak v aplikacích vojenských, tak civilních. Intoxikace organofosfáty patří stále k otravám velmi obtížně zvládnutelným a lze říci, že jakýkoli poznatek, směřující k lepší prognóze intoxikovaných osob je velice cenný.

Stanovené cíle práce byly splněny. Předkladatel disertace se zabýval komplexně interakcemi studovaných látek s cholinergním systémem a samozřejmě nemohl odpovědět na všechny otázky, které studium uvedených interakcí klade; nicméně, rozhodně přispěl k získání originálních výsledků, které interpretoval ve světle moderní toxikologie a farmakologie. Zvolené metody řešení byly adekvátní, zahrnovaly jak přístupy experimentální farmakologie tak metody studia chemické struktury pomocí výpočetních metod („docking“ látek do aktivních míst).

Výsledky práce odrážejí šířku tématu a složitost problematiky. Inhibiční účinek studovaných látek na acetylcholinesterasu byl velmi výrazný, dále byl prokázán inhibiční účinek na vysokoafinní transport cholinu, a inhibiční účinky studovaných látek na muskarinové a nikotinové receptory. Výsledky studií získané *in vitro* a *in vivo* byly dobře interpretovány a publikovány a jsou kvalitním přínosem mgr. Soukupa k poznání vlastností cholinergního systému. Praktickým přínosem je zjištění, že komplexní posouzení vlastností studovaných reaktivátorů vlastně nejlépe vyznívá pro látku HI-6, která byla tedy správně zvolena pro aplikace v rámci Armády ČR.

Publikační činnost mgr. Soukupa je vynikající, a byla již hodnocena v úvodu tohoto posudku. Osm prací, kde je mgr. Soukup prvním autorem, tvoří jádro této práce, a další publikace, kde

je mgr. Soukup spoluautorem nebo presentace na konferencích dokládají jeho odborné kvality a rovněž kvality jeho školicího pracoviště.

K tématu práce mám tři otázky či spíše náměty, ke kterým bych rád poznal stanovisko předkladatele. První směřuje k „agingu“ inhibované acetylcholinesterasy: Co je známo o důvodech rozdílného časového průběhu tohoto procesu? , druhá k možnosti aplikovat nejen metody „docking“, ale i molekulové dynamiky k poznání průběhu změn struktury studovaných proteinů v čase a třetí k možnostem poznání mechanismu inhibičních účinků studovaných látek na muskarinové a nikotinové receptory – uvažovali jste o analýze dat s ohledem na možné allosterie a další mechanismy obecné enzymové inhibice?

Závěrem konstatuji, že předkládaná práce bez výhrady splňuje podmínky uvedené v paragrafu 47 odst. 4 Zákona a dokumentuje, že student Ondřej Soukup prokázal schopnost samostatné vědecké práce. Doporučuji předložit jeho disertační práci k obhajobě.

V Olomouci, 5.5.2011

Prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc.

přednosta Ústavu farmakologie Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

