

Recenze doktorské disertační práce
Mgr. Kateřiny Breiterové
„Alkaloidy čeledi Amaryllidaceae jako potenciální léčiva v terapii civilizačních
onemocnění.“

Aplikace metod molekulární biologie v archeologii nedávno přinesla doklad, že již před padesáti tisíci lety používal *Homo neanderthalensis* k léčení svých neduhů přírodní produkty rostlinného původu (Weyrich L.S et al.: doi:10.1038/nature21674). I po mnoha staletích soustředěného bádání je však zřejmé, že příroda stále skrývá dosud nepoznané zdroje látek s léčebným potenciálem (David B. et al, DOI 10.1007/s11101-014-9367-z). Disertační práce Mgr. Kateřiny Breiterové je vedena snahou o rozšíření poznatků a metodologie v oblasti přírodních alkaloidů využitelných při léčení civilizačních onemocnění, zejména Alzheimerovy choroby. Část práce je ale věnována i ověření aktivity izolovaných látek vůči původci malárie – prvokům rodu *Plasmodium*.

Samotný text disertace má klasické členění a rozsah 115 stran bez seznamu literatury. Text je psán kultivovanou češtinou, se snesitelným počtem překlepů a jazykových neobratností. (Vybrané uvedu na zvláštním listu). Některé obrázky v teoretické části jsou, na rozdíl od jazyka disertace, popsány anglicky a jeví se jako přímo překopírované z citovaných prací (Obr. 4. až 10, dále obr. 14, 17, 18).

TEORETICKÁ ČÁST – str. 14-44 podává čtivý a přehledný, byť místy až příliš stručný, úvod do problematiky, proporcionálně členěný na kapitoly věnované

1. Čeledi Amaryllidaceae a jejich alkaloidům zdrojovému, dále druhu *Narcissus cv. Professor Einstein*, jenž byl disertantkou vybrán jako dosud z hlediska obsahových látek dosud neprobádaný taxon.
2. Civilizačním onemocněním, zejména Alzheimerově chorobě, její patogenizi a léčivům užívaným v terapii Alzheimerovy choroby
3. Možnosti využití alkaloidů čeledi Amaryllidaceae v terapii nádorových onemocnění a malárie.

EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST, str. 45-67 popisuje použité materiály, isolační, separační i analytické metody v dostačující míře, bez nadbytečných detailů tam, kde bylo lze odkázat na podrobnější popisy v publikacích.

VÝSLEDKY V první části oddílu uvádí disertantka výčet 26 alkaloidů izolovaných ze studovaného taxonu *Narcissus cv. Professor Einstein* včetně jejich strukturní charakterizace příslušnými spektrálními technikami (MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, COSY, NOESY, Optická otáčivost). V jednom případě – NPE-25: Oxonorpluviin - jde o zcela novou přírodní látku, ostatní látky byly již dříve popsány z jiných botanických zdrojů.

Druhá část oddílu „Výsledky“ je věnována vyhodnocení biologických aktivit izolovaných látek, jmenovitě inhibici enzymů acetylcholinesterasy, propyliglopeptidasy a

glykogensynthasy-3 β , dále antimalarického působení vůči sporozoitům *Plasmodium berghei*, cytotoxické aktivitě vůči sadě deseti lidských nádorových i nenádorových buněčných linií.

Ve srovnání se standardy příslušných biologických aktivit byla většina testovaných látek výrazně méně aktivní, vyjma cytotoxicity haemanthaminu, lykorinu a pankracinu vůči některým nádorovým liniím. Pozitivní výsledky by se samozřejmě publikovaly a diskutovaly lépe, nicméně zde je třeba ocenit systematický přístup a z něj vzešlé kompaktní soubory dat.

Výsledky studií autorka se spolupracovníky zpracovala do šesti vědeckých publikací a osmi přednášek na konferencích, což několikanásobně překračuje počet obvykle požadovaný pro připuštění k obhajobě.

Jazykové a formální výtky připojím na zvláštním listu.

Do diskuse bych chtěl doktorandce položit následující dotazy:

1. Mohla byste upřesnit údaj z úvodu: „podle dat WHO zemře na některé z těchto onemocnění 41 milionů lidí ročně, což je 71% všech úmrtí na světě. Vztahuje se ke všem nepřenosným onemocněním, nebo přímo k neurodegenerativním onemocněním, jak by se dalo rozumět z kontextu?
2. Mohla byste diskutovat Váš názor na další perspektivu uplatnění cytotoxicky aktivních alkaloidů haemanthaminu, lykorinu a pankracinu buď v jejich přírodní podobě, nebo jako „lead structure“ pro vývoj dalších, semisyntetických derivátů?
3. S jakou skutečnou přesností je možné stanovit hodnoty IC₅₀, (Tab. 14, str 101)?

Závěr:

Disertační práce Mgr. Kateřiny Breiterové je podle mého názoru na vysoké odborné úrovni a její autorka plně prokázala, že je schopna samostatné vědecké práce. Drobné výtky formálního charakteru, které jsem vnesl, toto hodnocení nijak nesnižují. Doporučuji proto, aby její práce byla komisí pro obhajoby přijata k obhajobě a po jejím úspěšném absolvování autorce udělena vědecká hodnost doktor.

V Praze 5. června 2019

Prof. Dr. RNDr. Oldřich Lapčík
Ústav chemie přírodních látek
VŠCHT, Technická 5
166 28 Praha 6

Recenze doktorské disertační práce Mgr. K. Breiterové
Výtky formálního charakteru a překlepy

Str. 11

Termín „**alkaloidní čeled**“ bych propříště doporučil nahradit opisem „**čeled** obsahující **alkaloidy**“

Str. 11 ř. 21	je:	chlinestery	má být:	cholinestery
Str. 33 ř. 20		získává		získávají
Str. 35 ř. 23		isolovaný		izolovaný
Str. 37 ř. 3 zdola		plasmódií		plasmodií
Str. 37 ř. 1		plasmódií		plasmodií
Str. 41 ř. 7		po píchnutí do prstu		po odběru z prstu
Str. 46 ř. 1 zdola		laboratorní.		laboratorní teplotě.
Str. 62 ř. 9		Zhradě		Zahradě