

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Slavomíra Božiková**

Vedoucí/školitel/ka práce: Doc. PharmDr. Jaroslav Roh,
Ph.D.

Rok obhajoby: 2019

Konzultant/ka práce: RNDr. Dávid Maliňák, Ph.D.

Oponent/ka práce: PharmDr. Lukáš Opálka, Ph.D.

Název práce:

Syntéza nových typů sukcinimidů jako potenciálních adjuvans

Rozsah práce: počet stran: 58, počet obrázků: 9 schémata a 17 obrázků, počet tabulek: 3,
počet citací: 67

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: velmi dobrá
- c) Zpracování teoretické části: dobré
- d) Popis metod: velmi dobrý
- e) Prezentace výsledků: velmi dobrá
- f) Diskuse, závěry: dobré
- g) Teoretický či praktický přínos práce: dobrý

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Slavomíra Božiková vypracovala svou diplomovou práci pod vedením Dr. Maliňáka v Centru biomedicínského výzkumu Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Tato práce se věnuje syntéze látek na bázi sukcinimidů, které by v budoucnu mohly být využity jako adjuvans pro přípravu vakcín a dále rozšiřuje knihovnu již dříve připravených látek v této pracovní skupině. V průběhu práce se podařilo již dříve publikovaným postupem připravit a charakterizovat 17 nových látek s rozdílnými výtěžky posledního kroku, řádově mezi 20-80%. Testování biologické aktivity nově připravených látek se plánuje.

Diplomová práce je obvykle členěna. V úvodu se dozvídáme informace o historii a rozdělení v současnosti používaných adjuvantů a dále o Toll-like receptorech. Bohužel se v úvodu nedozvídáme nic o návaznosti připravovaných látek na jednotlivé skupiny používaných adjuvantů ani o jejich návaznosti na zmiňované TLR receptory. Jelikož se jedná o chemickou syntetickou práci, takto rozsáhle diskutované dráhy, aktivace a regulace TLR receptorů nejsou úplně na místě. Navíc ani jedna ze skupin látek, ovlivňujících TLR receptory (ať už jako exogenní nebo endogenní ligandy) se ani vzdáleně nepodobá připravovaným látkám. Cíle práce jsou stanoveny jako poměrně nenáročné, jelikož většina syntézy již byla v dané pracovní skupině optimalizována a jednalo se tedy hlavně o poslední reakční krok syntézy, reakci acyl chloridu s komerčně dostupným aminem. V kapitole s výsledky a diskusí nalezneme spíše popis reakčních mechanismů jednotlivých reakcí, včetně těch, které jsou

velmi dobře prozkoumány, než diskusi vlastní práce. Jelikož práce není věnovaná studiu mechanismů reakcí, tato část by měla tvořit pouze minoritu diskuse vlastních výsledků. Hlavní přínos práce by měl být v přípravě nových derivátů předlokové struktury, avšak tyto výsledky nejsou vůbec nijak komentovány, čtenář se musí spokojit pouze s jednou tabulkou, ve které jsou různé výtěžky jednotlivých konečných derivátů. Experimentální část je zpracována precizně a látky jsou dobře charakterizované pomocí spektrálních metod. Vztah mezi připravenými deriváty a Toll-like receptory a důvod této práce se čtenář dozví až v úplně poslední kapitole za experimentální částí, kde je teprve vysvětleno, že předloková struktura označená jako "VS1" byla nalezena pomocí in silico screeningu.

Dotazy a připomínky:

K diplomové práci mám několik konkrétních připomínek a poté několik dotazů:

Připomínky:


- Jelikož se jedná o experimentální práci, konkrétně o syntézu nových derivátů s potenciálním účinkem na TLR receptory, očekával bych v abstraktu nějakou zmínku o samotné práci, nikoliv pouze půl věty o tom, že byly připravovány látky na bázi skucininimidů.
- Pro velkou část úvodu si autorka vystačila s jedinou publikací, konkrétně Garcon et al.

Dotazy:

- V celém úvodu není jediná zmínka o využití malých organických molekul jako adjuvantů nebo jako látek ovlivňujících TLR receptory. Je možné v literatuře dohledat nějaké obdobné látky, které by tyto účinky měly?
- V části 7 (Design) píšete, že cílem bylo vytvořit látky se sníženou lipofilitou. Byla tato lipofilita nějak měřena nebo počítána? Protože většina látek (vyjma 30p a q) mi na první pohled přijde, že má dost obdobnou lipofilitu.
- Je možné nějak zdůvodnit, proč příprava látky 30o probíhala dvakrát lépe než příprava látky 30n, když se jedná pouze o dva enantiomery?
- Strana 39, jaké množství aminu bylo použito pro reakci? Předpokládám, že nadbytek, ale stejně by bylo vhodné uvést alespoň látkové množství, aby bylo jasné, jaký případný přebytek byl použit a aby reakce byly opakovatelné.
- Je známá aktivita předlokové látky "VS1" vůči TLR receptoru? Jaké případné zlepšení očekáváte od vámi připravených látek? Ať už se jedná o samotný účinek nebo schopnost vázat se na receptor. Byly nově připravené látky nejprve dokovány do tohoto receptoru a na základě toho byl zvolen jejich design?
- Jakým způsobem probíhá biologické hodnocení takovýchto látek? Jak se kvantifikuje jejich účinek?

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

V Hradci Králové dne 4.6.2019


.....
podpis oponentky / oponenta