

**Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Richarda Junka:
Syntéza, studium a porovnání struktury a účinku protizánětlivých léčiv na
bázi leukotrienů.**

Disertační práce Mgr. R. Junka se zabývá studiem a syntézou potenciálních léčiv na bázi leukotrienů. Má 68 stran bez kopií prací, které následují a ve kterých je disertant prvním autorem nebo spoluautorem. Po rozsáhlém poděkování všem pracovníkům, kteří mu pomohli k realizaci práce, následuje seznam použitých zkratk a „úvod“, což je vlastně teoretická část, zabývající se úlohou leukotrienů v zánětlivém procesu a dále kapitola terapeutických možností antileukotrienik, terapie astmatu a idiopatických zánětlivých onemocnění střevního traktu. Následuje stručně „cíl práce“ a diskuse k syntéze připravených látek, k hodnocení biologické aktivity a QSAR analýzy. Disertační práce končí závěrem a souhrny v českém a anglickém jazyku, seznamem publikovaných prací disertanta, literaturou a seznamem příloh.

Disertační práce je zaměřena na jednu z dosud nevyřešených oblastí vzniku a vývoje nemocí a jejich následné terapie. I když v této oblasti byla na molekulární úrovni objasněna celá řada patologických stimulů, stále nemáme dostatečně účinná léčiva, pokud nepočítáme několik málo používaných léčiv, která však vlastní nemoci v konečném efektu příliš neovlivňují. Celá problematika je jednou z oblastí, kde nejen obtížně zabraňujeme vývoji některých chorob, navíc často geneticky podmíněných, ale pouze se snažíme nalézt účinné sloučeniny, které by nemoci následně a úspěšně eliminovaly.

Disertační práce se zabývá syntézou 101 látek, z nichž je v práci neurčená část uvedena jako „dosud v literatuře nepopsaná“. Důležitou součástí je studium QSAR a zejména biologické hodnocení připravených látek. Disertace představuje kvalitní vědecko výzkumnou práci s množstvím nových potenciálně účinných látek, především antagonistů leukotrienových receptorů. Nepochybně je disertace prací, odpovídající pracím tohoto druhu, navíc jsou výsledky publikovány v čtyřech kvalitních mezinárodních časopisech, jedna práce byla převzata k uveřejnění a jedna z látek je chráněna dvěma patentovými přihláškami z r. 2006.

Disertační práce je napsána velmi pečlivě, je v ní pouze několik přepisů, které jsou označeny přímo v textu výtisku, který jsem měl k dispozici. V práci jsou však nejednotně používány doporučené koncovky enzymů „asa“ za „áza“ a to dokonce i v jedné větě nebo na jedné straně (str. 9, tab. 1, str. 22 přímo v nadpisu, dole „kinázy“).

Disertant by měl více vysvětlit formulaci (str. 12, střed) „LTB₄ interaguje na buněčné stěně neutrofilů a aktivuje je, což bylo prokázáno produkcí reaktivních forem kyslíku (kterých?) a uvolněním proteas ze sekrečních granulí“ (opět kterých? Proteas je známých nad 1 tis.!).

Vysvětlení podrobnější by si vyžadovalo konstatování: „jedinými úspěšnými návrhy v regulaci leukotrienové patologie jsou inhibice leukotrienů pomocí tlumení 5-lipoxygenasy anebo antogonistické působení na receptorech pro LTD₄. Na str. 31 dole: cíle protizánětlivé terapie-první mechanismus využívá inhibice enzymů konvertujících cytokiny, jmenovitě TACE a ICE. Jedná se v obou případech o Zn-metaloproteasy? ICE je kaspasa 1, což je cysteinová aspartatová proteasa a asi není metaloenzymem se Zn.

V syntetické části, která je ostatně popsána v odpovídajících publikacích byly podmínky pro použití Synhydridu v toluenu při -72°C, podobně jako při o-demethylaci nezbytné? Toluenu sice tuhne až při -95°C, ale z jakých důvodů se používala tak nízká teplota?

V biologické části je často používán laboratorní slang. Co je myšleno pod „histologií“? Podobně se může napsat, že děláme farmakologii, fyziologii apod. Našel jsem to bohužel i

v publikaci již uveřejněné. Pokud si toho recenzent nevšiml, může nám to být jen líto, ale je to naprosto nepřijatelné. Používáme nějakou histologickou (farmakologickou atd.) metodu, nikoliv vědní obor! Testujeme na jednom modelu, nikoliv v modelu.

V části QSAR by bylo vhodné uvést log P standardních sloučenin. Například sulfasalazin pravděpodobně nemá tak extrémně vysoké log P jak připravené sloučeniny, kde jsou hodnoty až 6, 97. Po vlastních zkušenostech si myslím, že látky s tak vysokým log P vůbec nikam neproniknou, přinejmenším bez technologických speciálních úprav lékové formy.

Přípomínky oponenta jsou zejména námětem do diskuse. Nijak nesnižují velmi dobrou úroveň disertační práce.

Závěr: Předložená disertační práce má všechny parametry prací tohoto druhu. Je vypracována pečlivě, zahrnuje rozsáhlou experimentální práci disertanta, který nepochybně dokládá své vědecké výzkumné a tvůrčí schopnosti. Doporučuji disertační práci Mgr. Richarda Junka přijat a po úspěšné obhajobě mu udělit titul PhD.

Brno 12. 12. 2007