

## Posudek oponenta na disertační práci

**Mgr. Pavel Horký: Nové deriváty přírodních látek s biologickým účinkem.**

**Recenzent: doc. PharmDr. Miroslav Miletín, Ph.D.**

Mgr. Pavel Horký předložil k posouzení svou disertační práci týkající se syntézy analogů přírodních látek a hodnocení jejich biologických účinků.

V Úvodu autor stručně popisuje hlavní skupiny antineoplastik a jejich mechanismy a podrobněji se pak zaměřuje na látky, jejichž obměn se týká experimentální část práce.

Dále je definován Cíl práce, kterým byla syntéza derivátů kombrestatinu s *cis*-stilbenovým uspořádáním zajištěným 3,4-diaryls substituací furanonu a testování takto připravených látek na selektivní cytotoxickou, antibakteriální a antifungální aktivitu.

Hlavním částí práce pak jsou Výsledky s komentářem, které podrobně shrnují jednak úspěšně syntetizované látky a problémy, které se při jejich přípravě vyskytly, ale i neúspěšné reakce a postupy. Součástí kapitoly jsou i tabulky výsledků biologického hodnocení s komentáři. Postupy syntéz a charakterizace látek jsou podrobně uvedeny v Experimentální sekci. Práci uzavírají kapitoly Literatura a Seznam publikovaných odborných prací.

Součástí textu je i 53 obrázků, 39 schémat reakcí a dále 22 tabulek s výsledky.

Přes rozvoj metod využívajících různé způsoby molekulového modelování (*in silico* přístupy) zůstávají významnými i „klasické“ metody výzkumu nových léčiv, jako např. zde použité metody obměny přírodní předlohy molekuly s cílem modifikace fyzikálně chemických vlastností a tím zlepšení farmakokinetických vlastností, nebo náhodný screening připravených molekul pro nalezení zcela nové účinné struktury v rámci jiných potenciálních indikací (zde např. antibakteriálních, resp. antimykotických účinků). Z těchto důvodů jdou dosažené a v předložené disertační práci uvedené výsledky významným přínosem pro rozvoj poznatků v oblasti farmaceutické chemie v dané oblasti.

Formální náležitosti předložené práce jsou vesměs v pořádku. V práci jsem narazil jen na několik drobných nepřesností či překlepů.

V Seznamu zkratk:

Pro Evropskou lékovou agenturu (European Medicines Agency) se již několik let používá zkratka EMA, nikoliv EMEA (je takto i dále v textu).

Zkratka EtOH se obvykle používá pro ethanol ne pro ethyl-acetát (kromě toho níže v seznamu je uvedena zkratka MeOH pro methanol).

NaN<sub>3</sub> není zkratka, ale sumární chemický vzorec azidu sodného.

V Obsahu:

Pravděpodobně překlepem došlo v Úvodu k chybnému zařazení interkalancií, antimetabolitů a dalších podskupin pod alkylancia.

Několik drobných překlepů v textu, např. str. 33 furanonového místo furanového, pokud tedy text odkazuje na vzorec 69 a 70.

Chyby, dotazy, poznámky:

Str. 13, ve vzorci *cis*-platiny jsou chybně uvedeny elektrondonorové ligandy.

Str. 16, termín IMP dehydrogenáza by bylo vhodné uvést v seznamu zkratk nebo dříve v textu vysvětlit.

Str. 22, má u látek 28 a 29, prostorové uspořádání vliv na účinek? Pokud ano, resp. pokud je známo, prosím uvést účinný isomer s prostorovým znázorněním vazby podobně jako u 27.

Str. 28, podkapitola 1.1.9.1. Buňky jakého typu karcinomu prsu byly použity ve zmíněných testech, overexprimující estrogenní receptory nebo jiný typ? Jedná se tedy pravděpodobně o antiestrogenní nebo jiný mechanismus účinku?

Str. 29, podkapitola 1.1.9.2., stejná otázka.

Str. 31, obr. 27,  $\beta$ -laktamové inhibitory kombretastatinu jsou znázorněny s různým prostorovým uspořádáním. Je známo, jestli má vliv na účinek látek a pokud ano, jaké izomery jsou účinné?

Str. 33, obr. 29, analogická otázka k látce vzorce 68.

Str. 47, tabulka 4 a dále, v tabulkách s výsledky antimikrobiální aktivity není uveden standard. Z čeho je pak usuzováno na to, jestli látky vykázaly zajímavou účinnost či nikoliv, mělo by být porovnání za daných experimentálních podmínek.

Pokud se týče tabulek s výsledky, na přehlednosti poněkud ubírá opačné upořádání tabulek a cytotoxickou vs. antimikrobiální, resp. antimykotickou aktivitou, proč nejsou uspořádány stejně?

Dále k tabulkám s výsledky cytotoxicity: v různých tabulkách jsou uvedeny různé standardy (kamptothecin, imatinib, doxorubicin) s odlišnými mechanismy účinku. Jaký je předpokládaný mechanismus účinků vámi syntetizovaných látek a nebylo by vhodnější používat pro srovnání standard analogického mechanismu účinku?

Str. 56, Schéma 11, vzorce v poslední rovnici jsou uvedeny jinak otočené než v předchozích dvou, pro přehlednost by bylo lepší, aby byly stejně.

Str. 63 dole uvádíte, že pro zachování účinku je nezbytný relativně lipofilní charakter – pokoušel jste se o kvantifikaci lipofility alespoň s využitím vhodného SW?

Celkově práce zahrnuje syntézu a charakterizaci řady molekul, obměňujících různým způsobem struktury předlohových látek. Z popisu zkoušených metod a postupů syntéz je zřejmé, že cesty k finálním strukturám nebyla vždy přímočará a vyžadovala poměrně značné množství práce v laboratoři. Podařilo se nalézt i několik látek se zajímavou biologickou aktivitou, z nichž je možné vycházet při dalším výzkumu. Vyzdvihl bych i nalezení podmínek enantioselektivní syntézy prekursoru 3-fenyl-5-hydroxymethylpyrrol-2-onu.

Závěr:

Předložený text svým obsahem a rozsahem splňuje kritéria pro práce tohoto charakteru, doporučuji ji k dalšímu řízení a v případě úspěšného průběhu obhajoby doporučuji, aby Mgr. Pavlovi Horkému byl udělen titul Ph.D.

V Hradci Králové, 19.4.2019

Doc. PharmDr. Miroslav Miletín, Ph.D.