

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Katharina Zenkerová**

Vedoucí/školicitel/ka práce: doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.

Konzultant/ka práce: Prof. Romano Silvestri

Rok obhajoby: 2020

Oponent/ka práce: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Název práce:

Design and synthesis of novel 3-aryyl-1-arylpyrrole derivatives as potential tubulin polymerization inhibitors

Rozsah práce: počet stran: 93, počet obrázků: 12 a 12 schémat, počet tabulek: 1, počet citací: 73

Práce je: experimentální

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Diplomová práce byla vypracována v rámci programu Erasmus+ v Římě na Sapienza University ve skupině prof. Romana Silvestri. Studentka navázala na úspěšné publikace skupiny a zabývala se syntézou derivátů 3-aryyl-1-arylpyrrolu jako potenciálních protinádorových látek.

Teoretický úvod pojednává o rakovině, její etiologii, epidemiologii a klinických příznacích. Dále jsou shrnuty hlavní skupiny antineoplastik a příčiny rezistence nádorových buněk na některá léčiva. Experimentální částí ještě předchází kapitola zaměřená na tubulin, kde má být vazebné místo připravených sloučenin, konkrétně vazebné místo pro kolchicin. Studentka provedla pětistupňovou syntézu začínající Friedel-Craftsovou acylací 1-(4-methylbenzen-1-sulfonyl)-1H-pyrrolu do polohy 3 a pokračující hydrolýzou na pyrrolový meziprodukt. Dále syntézy zahrnovaly ochránění aminoskupiny třemi bazickými sloučeninami silylací. Následoval coupling bazických látek s pyrrolovým meziproduktem a postup končil odstraněním ochranné skupiny. Většina reakcí byla prováděna v suchém prostředí pod ochrannou atmosférou argonu. Celkově bylo připraveno osm meziproduktů a tři finální sloučeniny (i když v závěru jsou uvedeny čtyři). U každé látky je uveden vzhled, retenční faktor (z TLC), ¹H-NMR spektrum a t. t. u pevných látek. V současné době probíhá hodnocení biologické aktivity prostřednictvím vazebného testu s tubulinem, testování na buněčných liniích a testu cytotoxicity.

Dotazy a připomínky:

K práci mám následující připomínky:

1. Není jasné, podle jakého výběru jste v přehledu protinádorových chemoterapeutik vybírala struktury. V teoretickém úvodu jsou uvedeny vzorce jenom některých látek, které jsou v textu zmíněny. Například u látek ABi 231 a OXi4503 ze skupiny derivátů kombretastatinu (str. 46), by bylo zajímavé prohlédnout si strukturu vzhledem k příbuznosti s látkami syntetizovanými v DP.
2. Při popisu použití protinádorových chemoterapeutik by bylo lepší používat trpný rod: nikoli topotekan "léčí" nádory, ale "je používán k léčbě nádorů."
3. Na str. 10 je chybně uveden vzorec kombretastatinu.
4. Zkratka MCF-1 by měla být uvedena jako "linie nádorových buněk, která byla charakterizována v Michigan Cancer Foundation-7", nikoli jako "nadace". V seznamu zkratk chybí zkratka HRT uvedená v textu na str. 14.
5. INN název 5-fluorouracilu není nutné psát na začátku s velkým písmenem. Na str. 10 je chybně uveden prefix pro navázaný sulfid - má být sulfanyl. V systematických názvech sloučenin by bylo vhodné používat hranaté, ev. složené závorky.
6. Obrázky by měly být číslovány tak, jak jsou uvedeny v textu. V práci je poprvé zmíněn obr. 3 na str. 15.
7. U třetího reakčního kroku měl být uveden reakční čas u jednotlivých derivátů z důvodu lepší reprodukovatelnosti reakcí.
8. V pořadí citací je hodně nesrovnalostí. Jakým způsobem jste je do práce vkládala? Na str. 12 chybí citace 3 a 4 - po cit. 2 je hned uvedena cit. 5 a 6. Citace 10 a 11 jsou uvedeny až za citacemi 13-15 (str. 15). Citace 16 je uvedena až za citacemi 17 a 18 (str. 16). 9. Citace 24-27 je uvedena až za citacemi 28-29. Citace 57 je uvedena hned za citací 29 (str. 33). Citace 31 předchází citaci 30 (str. 38). Citace 43 předchází cit. 42 (str. 41). po citaci 46 následuje v textu citace 62 (str. 43).
10. V práci (např. str. 13) jsou nesprávně používány spojovníky (delší pomlčka má být uvedena z obou stran mezerou, pokud se nejedná o číselný rozsah).
11. Práce je sepsána anglicky na velmi dobré úrovni a vyskytuje se v ní minimum překlepů (str. 28 lucocorticoid, str. 46 AC-1 místo CA-1, na str. 10 má být inhibition místo inhibit; na str. 11 je v textu chybně uvedeno, že došlo k návrhu látky 5 z výchozí sloučeniny 3, ale ve Schématu 1 je uvedena látka 4.).

Prosím o zodpovězení následujících dotazů:

1. Na str. 24 je uvedeno, že hořčičný plyn (mustard gas) byl studován a použit během 2. světové války. Do jakého období spadá jeho první příprava a použití?
2. Na str. 27 je uvedeno, že fulvestrant patří mezi SERM. Je to pravda?
3. Na str. 28 uvádíte bikalutamid a nilutamid mezi nesteroidními antagonisty androgenních receptorů. Znáte i některé novější látky?
4. Na str. 43 je uvedeno, že sagopilon ze skupiny epothilonů se nachází ve stádiu I/II klinického testování, avšak citace jsou z roku 2011 a 2012. Tušíte, jak studie dopadly?
5. Byly vzorky pevných látek před analýzami nějak sušeny?
6. V příložených NMR spektrech je trochu jiná integrace než u interpretovaných spekter. Můžete uvést, kdo prováděl měření a kdo interpretaci? Mohla byste okomentovat protonové spektrum látky 4.3.2 (str. 58)? Na začátku experimentální části uvádíte, že byla měřena také MS spektra, ale v práci není uveden žádný výstup.
7. V práci postrádám diskusi. Můžete během obhajoby okomentovat, zda jste postupy reakcí odněkud čerpala, ev. porovnat výtěžky s literaturou, dále zda jste musela nějakou reakci opakovat nebo optimalizovat. V názvu práce je také uveden "design" sloučenin, tak by bylo vhodné vysvětlit proč byl vybrán 2-fluorbenzoylchlorid a příslušné bazické sloučeniny. Tušíte, zda při výběru substituentů používá skupina prof. Silvestri i nástroje počítačové chemie, např. molekulový docking?
8. Možná bylo trochu nadbytečné kopírovat metody biologického hodnocení do experimentální části DP, když k nim nemáte žádné výsledky. Dále je tu také rozpor mezi tím, jaké buněčné linie budou testované - v experimentální části je jich uvedeno mnoho, zatímco v Závěru i Abstraktu je jenom MCF-7. Můžete to vysvětlit?

Co se týká kontroly plagiátorství, nenalezl systém Theses ani Turnitin zásadní shodu s porovnávanými dokumenty (maximální jednotlivá shoda 4 %).

Diplomová práce Kathariny Zenkerové přispěla novými sloučeninami s potenciálním protinádorovým působením. Je logicky uspořádána a působí čtivě.

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

V Hradci Králové dne 9. 9. 2020

.....
podpis oponentky / oponenta