

**Posudek oponenta k dizertační práci Mgr. Marie Příbylové „Antiproliferativní, antioxidační a protizánětlivá aktivita chinonů, terpenoidů a jejich derivátů.“**

Kandidátka vypracovala poměrně obsáhlou dizertační práci zabývající se biologickou aktivitou modifikovaných rostlinných sekundárních metabolitů. Z hlediska typu sloučenin byly sledovány terpenoidy a chinony odvozené od obsahových látek *Nigella sativa* a *Taxus brevifolia*. Použití sekundárních metabolitů těchto rostlinných druhů má bohatou historii a navíc logicky navazuje na tematiku dlouhodobě studovanou na pracovišti. Tematika je rovněž velmi aktuální z farmakologického hlediska, neboť souvisí s hledáním nových látek typu kancerostatik a nesteroidních protizánětlivých substancí.

Práce je sepsána v klasickém členění, přiloženy jsou kopie šesti publikací, kde je kandidátka spoluautorkou, práce jsou uveřejněny v hodnotných recenzovaných časopisech, což svědčí jak o kvalitě, tak i atraktivitě tématu.

Úvodní část zahrnuje poznatky z oblasti principů a mechanismů antiproliferativní, protizánětlivé a antioxidační aktivity. Pozornost je věnována vztahům oxidačního stresu a zánětu, resp. oxidačního stresu a nádorového bujení. Podrobně jsou diskutována i známá fakta o biologické aktivitě terpenoidů a chinonů jakožto základních typů studovaných sloučenin. Teoretická část je zpracována pečlivě, logicky uspořádána a dokládá značný přehled a orientaci kandidátky ve studované problematice.

Experimentální část je rovněž sepsána velmi pečlivě a je logicky rozdělena na dvě části, jednak syntetickou, kdy byly připravovány konjugáty paklitaxelu pro řízenou distribuci a deriváty chinonů. Další část potom popisuje provedení biologických testů z hlediska antiproliferativní, protizánětlivé a antioxidační aktivity připravených sloučenin. Získaná fakta jsou shrnuta ve výsledcích a adekvátně diskutována.

Strategický záměr v oblasti derivátu paklitaxelu vytvořit konjugáty s cíleným záchytem rakovinnými buňkami sleduje moderní farmakologické trendy a rozhodně nebyl jednoduchou záležitostí. Kandidátka zvolila metodu derivatizace paklitaxelu a následným vytvořením konjugátu s receptorově aktivní substancí získala látku, kterou bylo možné testovat na antiproliferativní aktivitu. Ze syntetického hlediska je vždycky obtížné derivatizovat, či použít jako synthon přírodní, složitou molekulu, o to více je pozitivní, že v práci je naprostá většina získaných sloučenin charakterizována MS a v případech, kdy je to možné i NMR spektry. Totéž platí i pro látky ze druhé skupiny protizánětlivých a antioxidačních látek, i když tam byl syntetický přístup zřejmě jednodušší.

Vyhodnocení biologických aktivit je sice víceméně orientační, nicméně je významným příspěvkem k výzkumu biologické aktivity a jejích mechanismů ve studovaných indikacích. Práce je sepsána velmi pečlivě, jednotlivé postupy a výsledky jsou precizně dokumentovány a diskutovány. Závěry jsou logické, podstatným je fakt, že zapadají do kontextu vlastních i v literatuře publikovaných výsledků. K výhradám k vlastní práci pouze snad, že by bylo výhodnější definovat, byť i slabou aktivitu PTX konjugátů pomocí farmakologických parametrů a v textu o protizánětlivých látkách by se neměl použít název aspirin ve smyslu acetylsalicylové kyseliny, neboť v tomto případě jsou data vztažena pouze k jedinému firemnímu produktu. Literární části by slušela větší střídmost.

K práci mám následující dotazy:

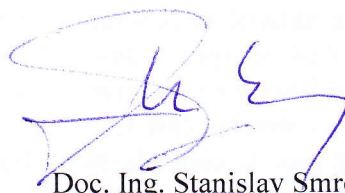
- 1) Str. 58, kap. 3.3.6.3 – Test receptorové saturace. Jedná se o standardní test, nebo je to originální metoda? Lze v daném uspořádání získat hodnotu saturace receptoru?
- 2) Cílovými deriváty paklitaxelu byly konjugáty s modifikovanou molekulou GnRH. Z jakých úvah vycházel návrh modifikace? Je známo, jak se u těchto modifikací liší vazebná afinita k GnRH receptoru?

- 3) Vlastní strategie vytvoření cílené formy paklitaxelu vychází z přítomnosti GnRH receptoru na některých typech rakovinných buněk. Jak je jejich přítomnost častá z hlediska různých typů rakovinného bujení? Jsou známy ještě jiné receptory, které by mohly být epitopem pro směrování protirakovinných léčiv do buněk?
- 4) U protizánětlivých látek analogických sekundárním metabolitům *Nigella sativa* byly získány příznivé hodnoty IC50. Je reálná praktická aplikace těchto látek?

Předložená práce představuje kvalitní dizertační práci, obsahující velké množství experimentálních výsledků. Nutno zdůraznit, že práce je vlastně mezioborová mezi organickou chemií a biochemií, což zmnožuje počet použitých metodik a kombinuje odlišné přístupy. Vlastní práce je sepsána velmi pečlivě, přináší řadu nových poznatků.

Dílo jak z experimentálního, tak i teoretického hlediska jednoznačně splňuje požadavky dané příslušnými studijními předpisy pro dizertační práce. Z uvedených důvodů tuto práci bez výhrad doporučuji k obhajobě a jako základ pro udělení titulu Ph.D.

V Praze 10.5.2013



Doc. Ing. Stanislav Smrček, CSc.