

Posudek oponenta disertační práce

Univerzita Karlova

Fakulta

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program

Farmakognosie a nutraceutika

Uchazeč

Mgr. Filip Pidaný

Pracoviště

Katedra farmakognosie a farmaceutické botaniky

Disertační práce

Štruktúra minoritných alkaloidov čeľade Amaryllidaceae ako inšpirácia pre syntézu zlúčenín s biologickou aktivitou cieľenou voči Alzheimerovej chorobe

Oponent

Prof. Ing. Miroslav Strnad, DSc.

Pracoviště

Laboratoř růstových regulátorů

Univerzita Palackého & Ústav experimentální botaniky AVČR
Šlechtitelů 11
783 71 Olomouc

Text posudku

Předložená disertační práce „Štruktúra minoritných alkaloidov čeľade Amaryllidaceae ako inšpirácia pre syntézu zlúčenín s biologickou aktivitou cieľenou voči Alzheimerovej chorobe“ se zabývá studiem nových potenciálních selektivních inhibitorů butyrylcholinesterázy (BChE). Práce rozšiřuje poznatky získané z předchozích izolačních prací nových alkaloidů z *Narcissus pseudonarcissus* cv. Carlton, se zvláštním zaměřením na alkaloidy pojmenované karltoniny. Metodicky je disertační práce zaměřena na design, syntézu a zhodnocení biologické aktivity připravených derivátů s detailní analýzou vztahů mezi strukturou a aktivitou (SAR). Nejúčinnější sloučeniny byly specificky hodnoceny z hlediska jejich schopnosti procházet hematoencefalickou bariérou, profilu cytotoxicity, mikrosomální a plazmatické stability a ve vybraném případě rozpustnosti ve vodě. Získané údaje byly podpořeny in silico studiemi a krystalografickou studií nejúčinnější molekuly II-87 s hBChE. Tímto výzkumným přístupem se podařilo identifikovat řadu perspektivních sloučenin s potenciálním využitím v léčbě nemocí spojených s cholinergní dysfunkcí. V rámci disertační práce se podařilo dosáhnout velmi dobrých experimentálních výsledků. V první syntetické sérii se podařilo vyvinout nejúčinnější inhibitor hBChE, molekulu označenou jako I-6, s hodnotou $IC_{50} = 0,07 \pm 0,01 \mu M$. Následně, ve druhé sérii, byly nalezeny další dvě molekuly, II-87 a II-88, které prokázaly ještě silnější hBChE inhibiční aktivitu. Paralelně s druhou sérií proběhla příprava třetí série, kde byly jako neaktivnější deriváty III-28 a III-33 s nižšími hodnotami IC_{50} v porovnání I-6.

Práce je klasicky členěna a skládá se z úvodu a z teoretické části zaměřující se jednak na sekundární metabolity čeledi Amaryllidaceae a dále pak na Alzheimerovu chorobu, její podstatu i léčbu. cílů práce, Následují cíle práce, komentář k publikovaným pracím a závěr. S prací jsou svázány i všechny komentované publikace, ve kterých je doktorand autorem (převážně) či spoluautorem. Doktorand publikoval 2 prvoautorské práce a je spoluautorem na dalších dvou publikacích zahrnutých v disertační práci. Ke všemu je autorem dalších 2 publikací, které nejsou zařazeny do disertační práce. Účastnil se rovněž několika postgraduálních a postdoktorandských vědeckých konferencí Farmaceutické fakulty UK, kde přednášel. Domnívám se, že se jedná o vcelku výjimečnou výzkumnou aktivitu v této oblasti, neboť jen málokdo v ČR se může chlubit tolika pracemi publikovanými v kvalitních zahraničních časopisech z této oblasti. Ze seznamu, z publikovaných prací i vyjádření disertanta k podílu na publikacích rovněž jednoznačně vyplývá velmi výrazný podíl autora habilitace na publikovaných pracích. Vlastní disertace je velmi erudovaně zpracována, napsaná čtivým jazykem a i pro příležitostného alkaloidáře je velmi dobře srozumitelná. V práci jsou rovněž začleněny nejnovější metodické přístupy v oblasti designu, syntézy a zhodnocení biologické aktivity připravených derivátů s detailní analýzou SAR. Velmi oceňuji i analýzy schopností látek procházet hematoencefalickou bariérou, stanovení profilu cytotoxicity, mikrosomální a plazmatické stability a ve vybraném případě rozpustnosti ve vodě. Jedná se o kvalitní disertační práci, která je snad úplně bez chyb. Nedá se jí ve své podstatě nic významného vytknout. Práce je i graficky vkusně doplněna obrázky.

Otázky oponenta k disertační práci:

- 1) Podařilo se vám vyvinout opravdu velmi účinné inhibitory hBChE, např. molekulu označenou jako I-6, s hodnotou $IC_{50} = 0,07 \pm 0,01 \mu M$. Ve druhé sérii pak dvě molekuly, II-87 a II-88, které prokázaly ještě významnější hBChE inhibiční aktivitu, s hodnotami $IC_{50} = 0,0038$ a $0,0057 \mu M$. Jedná se opravdu o velmi účinné látky. Máte nějaké další plány s těmito látkami?
- 2) Máte nějakou představu, jak by mohlo vypadat velmi účinné léčivo Alzheimerovi choroby. Jednak z hlediska cholinesteráz AChE a BChE. Také ale dalších zajímavých molekulárních cílů (ApoE, A β , CDK5, GSK-3 β , Jaký z molekulárních cílů se vám zdá nejzajímavější?
- 3) Jaký je váš názor na biologickou léčbu a její úspěšnost.

Závěr

Závěrem bych chtěl konstatovat, že výsledky předložené disertační práce jsou velmi zajímavé a hojně publikované v zahraničních časopisech, což výrazně zvyšuje prestiž této disertace. Jedná se o velmi kvalitní disertační práci, na které je jednoznačně pozorovatelný vysoký stupeň autorových schopností provádět cílený vědecký výzkum v oblasti vývoje nových selektivních inhibitorů butyrylcholinesterázy na bázi alkaloidů a studium jejich biologických vlastností. Disertační práce Mgr. Filipa Pidaného „Štruktúra minoritných alkaloidov čeľade Amaryllidaceae ako inšpirácia pre syntézu zlúčenín s biologickou aktivitou cielenou voči Alzheimerovej chorobe“ *splňuje* všechny požadavky standardně kladené na disertační práce v oboru farmakognosie a nutraceutik. Z hlediska vědeckého splňuje habilitační práce všechna kritéria kladená na tento typ prací ve smyslu zákona 111/1998 Sb., a proto ji doporučuji k obhajobě.

Olomouc, 20.5.2024

prof. Ing. Miroslav Strnad, DSc.