

## Posudek na disertační práci

Název práce: Návrh a příprava nových inhibitorů viru chřipky  
Jméno autora: Robert Reiberger  
Školitel: Aleš Machara

Pan Robert Reiberger pod mým vedením pracoval na několika tématech, přičemž obhajovaná disertační práce představuje přibližně polovinu jeho výsledků. V disertační práci nejsou zahrnuté výsledky studie zaměřené na přípravu derivátů látky ASC-JM-17, jenž je nyní ve fázi klinického testování (léčba Huntingtonovy choroby), a pochopení keto-enol tautomerie u tohoto typu látek. Zmíněnou studii jsme publikovali v časopise *Journal of Organic Chemistry* (2022). Rovněž v disertační práci není popsán projekt, na kterém se pan Reiberger významnou měrou podílel a jenž cílil na přípravu inhibitorů chřipkové endonukleasy na bázi derivátů dehydroxypurpurogallinu připravené pomocí chemoenzymatické reakce. Tyto výsledky jsme publikovali v časopise *ChemMedChem* (2024). V disertační práci pana Reibergera také není popsán jeho vedlejší projekt, který cílil na přípravu C-8 arylovaných derivátů luteolinu. Z výsledků tohoto projektu byl sepsán rukopis, který je nyní v recenzním řízení v časopise *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Stěžejní část disertační práce se týká přípravy jednak známých inhibitorů chřipkové endonukleasy a pak především námi navržených inhibitorů na bázi thiochromenonů, flavonoidů a hydroxylovaných heterocyklů. Díky práci pana Reibergera vznikla unikátní knihovna inhibitorů metalloenzymů, které mají dva kovové ionty ve svém aktivním místě. Tyto látky-inhibitory jsou nyní testovány i na jiných virech než jen na chřipce, jmenovitě na viru krymsko-konžské hemoragické horečky a viru Yezo. Z výsledků disertační práce byla zatím publikována jen menší část, a to v časopise *International Journal of Molecular Sciences* (2021). Rukopis popisující přípravu bioisosterů luteolinu byl zaslán do časopisu *European Journal of Medicinal Chemistry* a nyní je v recenzním řízení. Výše zmíněná unikátní knihovna dosud publikovaných inhibitorů chřipkové endonukleasy je také základem dalšího rukopisu zaměřeného na porovnání různých biochemických esejí pro určení hodnot  $IC_{50}$  a  $K_d$  testovaných inhibitorů, a který dokončíme v únoru 2025. Pan Reiberger dále syntetizoval inhibitory PB2 podjednotky RNA-dependentní polymerasy viru chřipky a pomáhal vést bakalářský projekt kombinující inhibitory PB2 podjednotky s PROTAC přístupem. Sepsané výsledky prvně jmenovaného podprojektu jsou součástí rukopisu, který je v recenzním řízení v časopise *European Journal of Pharmaceutical Sciences*.

Jak je výše uvedeno, v průběhu uplynulých pěti let pan Reiberger svojí pílí a schopností se vypořádat úskalími organické chemie připravil velké množství látek, přičemž jako jeho školitel nyní uznávám, že především první dva roky PhD studia pro něj nemusely být zrovna snadné. Zkušenosti z tohoto nelehkého začátku však dokázal v následujících letech zúročit a nyní je z něj vynikajícím chemik, který jak se říká „si jde za svým“ a dokáže k uspokojivému výtěžku zoptimalizovat i velmi obtížné reakce.

Pan Robert Reiberger jednoznačně splnil veškeré nároky kladené na studenta doktorského studijního programu.

Vypracovanou disertační práci doporučuji k obhajobě.

Hodnocení: Výborně

V Praze dne 22. 11. 2024



Ing. Aleš Machara, Ph.D.