

Pan Mgr. Lukáš Hroch vypracoval na Katedře farmaceutické chemie a kontroly léčiv Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové dizertační práci na téma *Inhibitors of mitochondrial enzymes as potential therapeutics for Alzheimer's disease* (Inhibitory mitochondriálních enzymů jako potenciální léčiva Alzheimerovy choroby). Práce je psána v anglickém jazyce a má 102 číslovaných stran základní textové části a dále cca 140 stran příloh. Práce je členěna způsobem podobným, jako u experimentálních prací v časopisech, na úvodní část teoretickou, praktickou část obsahující výsledky a diskusi a ukončenou závěrem, a část experimentální, tj. věnovanou experimentálním detailům. Teoretické části ještě předchází kapitola věnovaná koncepci, resp. zaměření a cílům práce. Teoretická část má dle této kapitoly pojednávat o nezajímavějších aspektech Alzheimerovy choroby (AD) se zaměřením na mitochondriální enzymy v ní zapojené, především na amyloid β vázící alkoholdehydrogenasu (ABAD). Cílem praktické části je pak připravit sadu analogů frentizolu se strukturami rozrůzněnými do té míry, aby bylo možno identifikovat strukturální rysy nezbytné pro interakci s ABAD.

Úvodní teoretická část obsahuje základní charakteristiku AD a tři nejrozšířenější hypotézy o její patogenezi, dále kapitolku o biomarkerech, s jejichž pomocí lze nástup AD předvídat se značným předstihem, stručné pojednání o látkách, využívaných v současné době k symptomatické léčbě AD, dále kapitoly o vzniku a deponování amyloidů β ($A\beta$) v buňce. Dále autor zužuje svůj zájem na mitochondriální $A\beta$ a podává přehled mitochondriálních proteinů, které s ním interagují a současně jsou považovány za nadějně terapeutické cíle. Z těchto proteinů se dále podrobně věnuje ABAD – jejím alternativním názvům, struktuře a hypotézám o katalytickém mechanismu, dále jejím fyziologickým funkcím a konečně interakci s $A\beta$. Zabývá se zde otázkou, co vlastně v souvislosti s ABAD inhibovat, aby šlo o žádoucí terapeutický zásah, a dochází k závěru, že jak navázání ABAD na $A\beta$, tak i aktivitu jí samotné, protože ta je interakcí s ABAD patologicky alterována. Zde přechází k malým molekulám, schopným inhibovat ABAD nebo její interakci s $A\beta$, a nachází v USA registrované benzothiazolové imunosupresivum frentizol jako nejperspektivnější lead compound. Další inspirativní molekulou pro autora byl ladostigil, potenciální léčivo AD s duálním mechanismem účinku, nacházející se nyní v klinickém zkoušení.

Zde zcela plynule navazuje praktická část (kapitola Results and Discussion), která popisuje syntézu asi 90 cílových sloučenin rozdělených do sérií strukturálně příbuzných látek, a výsledky jejich testování na inhibiční aktivitu vůči ABAD a MAO. Jde o sérii *N*-aryl-*N'*-(1*H*-indol-5-yl)thiomočovín, *N*-aryl-*N'*-(benzthiazol-2-yl)močovín, *N*-benzyl-*N'*-(benzthiazol-2-yl)methylaminů, *N*-benzyliden-2-aminobenzthiazolů, dimethylesterů 1-fenyl-1-[(benzthiazol-2-yl)amino]methanfosfonových kyselin, 2-amino-1*H*-indol-3-karboxylových kyselin a 6-halogencinnolin-4-onů. Celkem bylo připraveno 78 zcela nových a 12 již v literatuře popsaných sloučenin. Pro látky obsahující benzthiazolový a „distální“ benzenový kruh byly v kapitole Conclusion vyvozeny též určité základní vztahy mezi strukturou a inhibiční aktivitou vůči ABAD. Zejména je zdůrazněna vhodnost přítomnosti fenolické skupiny na tomto benzenovém jádře, nejlépe v *p*-pozici, přičemž aktivita je ještě posílena přítomností halogenu v *m*-pozici. Následující Experimental section přináší protokoly o syntézách meziproductů a cílových sloučenin včetně nezbytné strukturální charakterizace. Struktura známých meziproductů je potvrzena pouze 1*H*-NMR spektry, cílové sloučeniny jsou pak charakterizovány teplotami tání, 1*H*- a 13*C*-NMR spektry, MS spektry s vysokým rozlišením a elementární analýzou. Přílohami práce jsou časopisecké články, v nichž byla již zveřejněna značná část cílových sloučenin, přehledový článek o derivátech benzthiazolu jako skeletu vhodného pro konstrukci léčiv cílených na CNS a 1*H*- a 13*C*-NMR spektra v grafické podobě.

Připomínky:

1. Obr. 2 na str. 17 postrádá popis časové osy.
2. Všechny v práci použité zkratky lze nalézt v seznamu zkratk na str. 9 – 10. Bylo by ale vhodné vysvětlit každou zkratku též při jejím prvním použití v textu. Nutnost stále listovat

- dopředu do seznamu zkratk snižuje přehlednost práce.
3. Bylo by velmi vhodné NMR, alespoň ¹H-NMR spektra interpretovat, tj. přiřadit singály jednotlivým vodíkům, a charakterizovat aspoň cílové sloučeniny také IR spektry.

Dotazy:

1. Uvádíte několik alternativních názvů pro ABAD. Jaké je její E.C. číslo a začlenění do systému IUBMB?
2. Jaké předpokládané mechanismy účinku má mít ladostigil? V jaké fázi klinického zkoušení se nyní nachází a s jakými výsledky?

Závěr posudku

Je zřejmé, že autor odvedl značný kus syntetické a též „klasické designérské“ práce. Předložená písemná práce zcela bez výhrad splňuje požadavky, obvykle kladené na tento typ kvalifikačních prací, a proto ji doporučuji k obhajobě jako práci dizertační.

V Brně 3. 8. 2017

doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D.