

**UNIVERZITA PARDUBICE**  
**Fakulta chemicko-technologická**  
Ústav organické chemie a technologie  
Studentská 573  
532 10 Pardubice

## **OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE**

Student: Ing. Jan Dušek  
Školitel: Doc. Ing. Aleš Imramovský, Ph.D.

Název disertační práce: Návrh a syntéza nových potenciálně cytotoxicky aktivních salicylamidů  
Obor: Organická chemie  
Studijní program: Organická chemie

Posudek zpracoval: Prof. PharmDr. Josef Jampílek, Ph.D.; RCPTM, Přírodovědecká fakulta,  
Univerzita Palackého v Olomouci

Předkládaná disertační práce se zabývá optimalizací syntézy a vlastní syntézou nových derivátů salicylamidů s peptidovým řetězcem. Kromě řady meziproduktů, provedených optimalizačních reakcí za různě definovaných podmínek bylo celkem připraveno 61 finálních kompletně charakterizovaných sloučenin, které byly následně předány na biologické hodnocení jejich antiproliferativní aktivity proti vybraným rakovinným liniím (chronická myelogenní leukémie K562, akutní monocytická leukémie THP-1, akutní lymfoblastická leukémie CEM a mnohočetný myelom U266). U vybraných sloučenin byla dále hodnocena schopnost proteasomální inhibice včetně selektivity k jednotlivým podjednotkám proteasomu. Závěrem jsou nastíněny vztahy mezi strukturou a aktivitou diskutovaných sloučenin. Teoretická část práce shrnuje dostupné informace o sloučeninách se salicylamidovým fragmentem a způsoby konstrukce amidové vazby včetně vyčerpávajícího popisu syntéz peptidů.

Čtivě a „svižně“ psaná disertační práce má celkem 216 stran, je běžně členěna, obsahuje 326 citací relevantní literatury, 40 obrázků, 14 tabulek, 33 schémat a jednu přílohu s dalšími 16 grafy průběhu inhibice proteasomu U266 vybranými salicylamidy a bortezomibem jako standardem.

Student je spoluautorem 4 publikací, z nichž 2, jak je v disertační práci uvedeno, souvisí s tématem práce, a 7 aktivních výstupů na mezinárodních konferencích.

Je samozřejmé, že v tak objemném textu se budou nacházet drobné stylistické, gramatické a jiné formální chyby. K disertační práci mám několik jiných připomínek:

- Kapitola 1.4 Inhibice proteasomu by logicky podle obsahu měla předcházet kapitolám 1.2 a 1.3, které pojednávají o syntéze. Logicky navazuje na uveřejněný přehled salicylamidových derivátů z kapitoly 1.1.

- Kapitola 1.1.2 věnovaná problematice alifatických salicylamidů by si podle mého názoru zasloužila změnit pořadí jednotlivých diskutovaných derivátů od jednodušších ke složitějším. Takto postrádají obměny a substituce skeletu logiku.
- Názvy enzymů se podle názvosloví mají psát zásadně s koncovkou „asa“.
- Nikde není vysvětlena zkratka GI<sub>50</sub>.
- Není zcela šťastné hovořit o rakovinných buněčných liniích jako o „kmenech“ buněk. Termín „kmen“, resp. „izolát“ se používá spíše v mikrobiologii.
- Na straně 45, kde jsou popisovány výhody/nevýhody jednotlivých karbodiimidů není šťastná formulace „.... snadnost odstranění při reakcích vznikající močoviny. Pokud je močovina rozpustná...“. Protože v závislosti na použitém činidle vznikají různé substituované sloučeniny odvozené od močoviny, bylo by lépe uvést „deriváty močoviny“.

Otázky:

1. Na straně 59 uvádíte kapilární elektroforéza jako možnou techniku separace opticky aktivních sloučenin a využití crown etherů. Ačkoli chápu, že nejste analytik a zaměření vaší práce je zcela odlišné, dalo by se pro separaci chirálních analytů pomocí kapilární elektroforézy využít i modifikovaných cyklodextrinů?
2. Jaké jsou základní rozdíly ve vztazích mezi strukturou a aktivitou mezi antineoplasticky a antimikrobiálně účinnými sloučeninami kromě chránění salicylové fenolické skupiny? Všechny vaše sloučeniny obsahují chlor v poloze 5 salicylové části molekuly. Nezkoušel jste připravit deriváty i s jinými substituenty a i na jiných polohách?
3. Některé z vašich sloučenin jsou vysoce aktivní. Zamýšlel jste se nad možností další optimalizace, resp. studoval/studovali jste v rámci týmu stabilitu těchto krátkých peptidů za fyziologických podmínek a mechanismy prostupu přes membrány, což bývá pro tento typ léčiv kritické?
4. Vaše struktury jsou velmi blízké antimikrobiálním peptidům. Dovedl byste ve stručnosti popsat, o jaké sloučeniny se jedná, jaký mají mechanismu účinku a jejich výhody/nevýhody?

## ZÁVĚR

Přes uvedené připomínky a doplňující otázky lze konstatovat, že disertační práce svým obsahem koresponduje se schváleným tématem, student naplnil cíle závěrečné práce stanovené v písemném zadání závěrečné práce, disertační práce plně splňuje veškeré náležitosti a kritéria, a proto ji **DOPORUČUJI** přijmout k obhajobě a po úspěšné obhajobě práce udělit autorovi příslušnou vědeckou hodnost.

Datum: 10.06.2020

Podpis oponenta: