



POSUDEK OPONENTA DISERTAČNÍ PRÁCE

na disertační práci Ing. Elišky Pilařové
(Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice)
s názvem

„Pokročilé deriváty biologicky aktivních salicylamidů“

Disertační práce (dále DZP) Ing. Elišky Pilařové má 123 stran a je typickým způsobem členěna na teoretickou, výsledkově-diskuzní a experimentální část. Cíle disertační práce jsou naznačeny v anotaci a úvodu práce, jasně jsou pak formulovány v kapitole Cíle práce (str. 48-49). V práci kandidátka použila celkem 13 číslovaných obrázků (a spoustu neočíslovaných obrázků strukturních vzorců), 21 reakčních schémat, 11 tabulek a 58 literárních odkazů. Práce nemá žádné přílohy a tak není, společně se zvolenou formou citací, jasné, kolika vědeckých publikací je kandidátka (spolu)autorkou.

Teoretická část práce je pro čtenáře přehledná a informativní s vhodným poměrem textu a obrázků. Autorka se zde věnuje proteasomu a jeho inhibitorům. S ohledem na cíle práce je v této části popsána syntéza peptidů, se zaměřením na metodu v pevné fázi, která je využita v experimentální části práce (ve spolupráci s firmou Apigenex s.r.o.). Dále je v této části popsán předchozí výzkum skupiny (školitele) v oblasti biologicky aktivních di- a tripeptidických salicylamidů, na který kandidátka ve své práci navazuje. Celkově autorka v teoretické části předložené DZP prokazuje, že si na dobré úrovni osvojila práci s vědeckou literaturou, jakožto i patřičné informace o studované problematice.

Na teoretickou část navazuje poměrně stručná (12 stran) diskuze výsledků dosažených autorkou během doktorského studia, přičemž není jednoznačné, jak je již zmíněno oponentem výše, které výsledky již byly kandidátkou publikovány a v jakých publikacích. V této části je pojednáno o syntézách čtyř sérií sloučenin di-, tri- a tetrapeptidických salicylamidů různého typu. U připravených sloučenin byla studována antiproliferativní aktivita na různých nádorových buněčných liniích, schopnost některých z připravených látek inhibovat proteazom nebo působit antimikrobiálně vůči různým bakteriálním kmenům.

Následuje rozsáhlá experimentální část, kde je popsána syntéza úctyhodného množství studovaných látek. Většina meziproductů a finální produkty byly charakterizovány relevantními analytickými technikami (např. NMR nebo HR-MS), jejichž výsledky jsou v této části uvedeny. Práci uzavírá přehledný a srozumitelný závěr.

Ačkoli v práci diskutované výsledky již byly publikovány v renomovaných vědeckých časopisech a prošly tedy náročnými recenzními řízeními, lze vznést některé připomínky, jež by měly být okomentovány v rámci obhajoby:

Hlavní připomínky:

1. Kapitola 1.15 (str. 46) – kapitola se věnuje (podle nadpisu) inhibitorům proteáz, které byly ve výzkumné skupině školitele studovány dříve. V kapitole však tento typ aktivity není diskutován. Jakých hodnot bylo dosaženo? A jaký byl mechanismus interakce těchto látek s proteazomem?
2. Str. 22, látka MG132 – pravděpodobnější se jeví Schiffova kondenzace než vznik hemiacetalu, jakými metodami toto bylo studováno?
3. Kapitola 2 (str. 50) – zmiňuje se pozice S1-S3, ale není uvedeno, k jakému obecnému vzorci je tato symbolika vztažena.
4. Tabulky 5 a 6 – výpovědní hodnotu pro čtenáře výrazně snižuje absence dostatečného popisku. Není tedy jasné, co přesně bylo na linii MCF-7 studováno, poslední sloupec je zcela nejasný (Co bylo studováno? Co znamenají uvedené hodnoty?). U screeningu s jednou koncentrací je nejasné použití referenční látky (bortezomibu) s padesátinásobně nižší koncentrací. A proč chybí referenční látka v posledním sloupci? K tomu lze ještě zmínit nejednotný zápis desetinné čárky. Obdobně je tomu i u tabulky 8.
5. Následující tabulka 9 pak uvádí (alespoň podle kódů sloučenin a použitých buněčných linií) hodnoty, které by měly z části být i v tabulkách 5, 6 a 8. Není tomu tak, avšak vysvětlení není jasné.
6. Tabulka 11 – zde nesouhlasí v tabulce uvedené hodnoty s diskuzí v textu.
7. Str. 56 – zde je uvedeno, že odchylky výsledků CHN analýz mohou být způsobeny schopností tryptofanu pohlcovat CO₂. Lze toto diskutovat podrobněji?
8. Jistým nedostatkem práce je absence diskuze výsledků analytických technik. Lze u obhajoby ukázat vybrané výsledky NMR a hmotnostní spektrometrie?
9. Některé meziprodukty nebyly charakterizovány, proč?
10. U některých sloučenin jsou odchylky výsledků elementární analýzy nad obecně akceptovanou hodnotu 0,5% (v některých časopisech dokonce 0,4%). Jaké je pro to vysvětlení?
11. Lze v rámci obhajoby specifikovat příspěvek kandidátky pro jednotlivé části předložené práce (syntéza, syntéza na pevné fázi, charakterizace a interpretace analytických technik, biologické testování)?
12. V souvislosti s předchozí otázkou – pokud vezmeme v potaz pouze mezinárodní impaktované časopisy, není ani jedna publikace kandidátky prvoautorská. Lze i zde popsat podíl kandidátky na přípravě těchto vědeckých prací?

Formální připomínky:

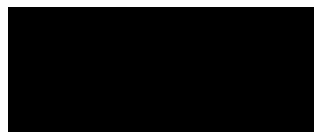
13. Obr. 1 (str. 12) – špatný vzorec salicylamidů.
14. Tabulka 4 dubluje informace uvedené v tabulce 5.
15. Schéma 21 (na str. 96) dubluje schéma 18 (s drobnými odchylkami číslování substituentů). Stejně tak i obě schémata na str. 96 zobrazují totéž.
16. Kapitola 2.1.1 – šipka reakce zprava doleva.



17. Chyby ve formátování textu – obrázky nejsou hned za jejich zmíněním v textu (ale i o několik odstavců/stran dále); citace více prací (např. 21,22,23,24 na str. 22); jiné odsazení textu (např. str. 14); chybějící části vět (např. str. 47, 56, 62).

Závěrem lze konstatovat, že předložená DZP je na dobré úrovni, bez výraznějších nedostatků, a působí kvalitním a konzistentním dojmem. V rámci předložené DZP podává kandidátka důkaz o její dobré schopnosti samostatné vědecké práce na všech potřebných úrovních - od práce s chemickou literaturou až po podíl na sepsání vědecké publikace pro mezinárodní impaktovaný časopis. Disertační práce je sepsána v odpovídajícím rozsahu a všem požadovaným částem je věnována náležitá pozornost s odpovídající grafickou podporou, to vše bez výraznějších formálních chyb. Stanovené cíle disertační práce byly náležitě naplněny a bylo v ní dosaženo odpovídající množství nových výsledků. Kvalitu DZP jednoznačně potvrzují práce doposud publikované ve vědeckých časopisech. S ohledem na výše uvedená fakta předloženou disertační práci doporučuji k obhajobě.

V Olomouci 11. května 2023



.....
doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.

oponent

Katedra anorganické chemie
Přírodovědecká fakulta
Univerzita Palackého v Olomouci
17. listopadu 1192/12
771 46 Olomouc