



# UNIVERZITA KARLOVA

## Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

### Posudek na habilitační práci

**Název:** Počítačové metody návrhu a analýzy vybraných bioaktivních látek určených pro léčbu

**Autor:** Mgr. et Mgr. Rafael Doležal, Ph.D.

Předložená habilitační práce odkazuje na 46 vědeckých prací publikovaných dr. Doležalem a jeho kolegy od roku 2005, z nichž habilitant 20 publikací z posledních 5-ti let vybral k bližšímu komentáři. Habilitant je (spolu)autorem dalších publikací, které nejsou v habilitační práci zahrnuty. Dle Web of Science (13. srpna 2019) je dr. Doležal (spolu)autorem 47mi původních článků, 11ti tzv. „proceeding papers“ a 6ti revízních článků. Jeho H-index dosáhl hodnoty 13. Společným prvkem zmíněných publikací jsou pasáže využívající počítačem asistované metody návrhu léčiv (CADD).

Vlastní habilitační práce zahrnuje velice obsáhlý teoretický úvod popisující základní výpočetní metody využívané pro návrh a analýzu sloučenin a dále pak popis patofyziologických procesů, na jejichž studium se dr. Doležal při své vědecké práci zaměřil. V této kapitole se kromě citací literatury cizích autorů objevují i citace na vlastní práce, které by podle mého názoru měly figurovat až v komentáři k vlastní vědecké práci.

Stěžejní část habilitační práce, tedy vlastní komentář k předloženým pracím, je logicky rozčleněna do tří kapitol, které představují různé směry vědecké aktivity habilitanta: i) terapie Alzheimerovy choroby, ii) terapie narkolepsie a iii) vývoj reaktivátorů inhibovaných cholinesteráz. Tato část názorně dokumentuje, že je dr. Doležal schopen aplikovat mnoho odlišných metod a přístupů z oblasti CADD pro konkrétní účely dané problematiky. Hlavním přínosem CADD by, podle mého názoru, mělo být nalezení strukturně nových, dosud nepřipravených ligandů pro dané receptory. I když v práci dr. Doležala převažují výpočty charakteru post-syntetického potvrzení experimentálně získaných dat, oceňuji jeho snahu využít CADD i pro *in silico* screening molekul z příslušných knihoven. Konkrétně tomu bylo v práci P12, kde ale nalezené optimální struktury nebyly experimentálně hodnoceny kvůli syntetické náročnosti. V pracích P15 a P16 sloužily vypočtené sloučeniny jako modelové předlohy, jejichž zjednodušením bylo připraveno a experimentálně studováno několik nových sloučenin. V publikaci P19 byly pak vypočtené molekuly pro *in vitro* studium nahrazeny podobnými komerčně dostupnými sloučeninami. Vyzdvihla bych snahu habilitanta predikovat agonistické vs. antagonistické chování ligandů na receptorech, i když tato oblast není dořešena a potřebuje další studium. Po kapitole Komentář k předloženým pracím následuje stručné shrnutí práce s popisem možného směřování dalšího výzkumu, seznam zkratk, použité literatury a kompletní manuskripty 20ti komentovaných prací.

Celkově je habilitační práce psána přehledně, srozumitelně a obsahuje jen malý počet překlepů a chyb. Za zmínku stojí místy nesprávný přepis cizích názvů do českého jazyka (např. captopril), nepřesné chemické názvosloví u sloučeniny na Obr. 47, která není derivátem benzothiazolyločoviny jak autor zmiňuje v textu, chybějící Obr. 14 a 16 a pravděpodobně nesprávné/chybějící odkazy v textu právě na Obr. 14-17. Zdvojená molekula takrin-huprin na Obr. 42 není v citované práci P9, nenašla jsem ji ani v žádné z příložených publikací P1-P20.

|                                |        |
|--------------------------------|--------|
| Univerzita Karlova             | 6451   |
| Přijato: 19.08.2019 v 12:34:15 | Odbor  |
| Č.j.: UKFaF/243436/2019        | Zprac. |
| Č.dop.:                        |        |
| Listů: 1 Příloh: 0             |        |
| Druh: písemné                  |        |



U K F A F 1 0 0 1 3 2 1 1 3 1

V souvislosti s diskutovanými tématy bych ráda znala názor autora na následující body:

- 1) Na str. 14 uvádíte příklady léčiv používaných v klinické praxi, při jejichž vývoji sehrály CADD zásadní roli. Využívají se CADD v praxi i pro odhalení nežádoucích účinků léčiv? Mohl byste případně uvést nějaký konkrétní příklad?
- 2) Proč si myslíte, že zahrnutí biologických dat stanovených v různých laboratořích naruší odvození QSAR modelu (str. 33)? Očekávala bych naopak vyšší správnost/relevantnost výsledku.
- 3) Jak si představujete, že působí v organismu „zdvojené molekuly“ popsané v pracích P3-P11, kdy každá ze složek má pravděpodobně jiné místo působení a jinou koncentraci potřebnou k dosažení účinku? Jak lze zajistit, aby výsledný účinek ligandu zaměřeného na více cílů (tedy MTDL filosofie) byl dostatečný vůči všem těmto biologickým cílům a nepůsobil jen na jeden receptor, ke kterému bude mít nejvyšší afinitu?
- 4) Mohl byste vysvětlit termín fosfylace (fosfylační činidlo, fosfilyvaný serin, fosfilyvané formy apod.), který v práci používáte?
- 5) Dokážete z výsledků prací P15-P17 vyvodit nějaké vztahy mezi strukturou a účinkem a odhadnout, zda se nově navržené sloučeniny budou chovat jako agonisté či antagonisté vůči TLR4?

#### Závěr

Dr. Rafael Doležal předkládá v habilitační práci ucelený přehled vlastních výsledků, které byly publikovány v dobrých vědeckých časopisech a které prošly recenzním řízením. Svými výsledky dokazuje, že je odborníkem v popisu chování sloučenin pomocí CADD. Podíl habilitanta na vzniku publikací je dobrý, neboť byl pravděpodobně zodpovědný za všechny výpočetní aspekty publikací. Jako mírný nedostatek považuji pouze fakt, že je korespondenčním autorem pouze u čtyř článků (z komentovaných prací P1-P20), a to prací typu proceeding paper bez IF. Kromě této drobné připomínky však musím konstatovat, že předložená habilitační práce je kvalitní, na dobré vědecké úrovni a podle mého názoru splňuje požadavky kladené na habilitační práce v oboru. Habilitační práci proto **doporučuji k obhajobě.**

V Hradci Králové, 15.8. 2019



doc. PharmDr. Veronika Nováková, Ph.D.  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Univerzita Karlova  
Ak. Heyrovského 1203  
500 05 Hradec Králové