

Hodnocení habilitační práce

Autor: PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D.

Obor: Farmaceutická chemie

Předložená habilitační práce shrnuje výsledky výzkumu uchazeče zaměřeného na studium nových tzv. multipotentních léčiv Alzheimerovy choroby. Práce je sepsána formou komentáře k publikovaným výstupům, zahrnuje úvod do problematiky, vlastní komentáře k publikovaným výsledkům, souhrn dosažených výsledků a nástin perspektivy výzkumu v této oblasti. Práce je doplněna souborem vlastních prací uchazeče, které pro účely habilitace uvádí. Tato část je velmi přehledně rozdělena na původní vědecké články a na články přehledové. Přehledně je rovněž uvedena celková publikační aktivita a jasně je definován podíl uchazeče na jednotlivých publikačních výstupech.

Vědecká práce uchazeče je dlouhodobě zaměřena na vývoj nízkomolekulárních sloučenin interagujících s více molekulárními cíli se záměrem ovlivnit biologické pochody zodpovědné za Alzheimerovu demenci. Ve své práci shrnuje výsledky dosažené v letech 2008-2020, přičemž korektně uvádí, že v letech 2008-2012 studoval PhD program na katedře farmaceutické chemie a kontroly léčiv pod vedením školitelky doc. Opletalové. Z mého pohledu by měly být do habilitační práce zahrnuty pouze výsledky, které vycházejí z výzkumu po absolvování PhD. Nicméně pokud bych zahrnul počet a kvalitu vědeckých výstupů dosažených v letech 2012-2020, musím i tak konstatovat, že jsou v tomto ohledu splněny nároky na uchazeče v rámci habilitačního řízení. Seznam relevantních výstupů z tohoto období je součástí habilitační práce (původní práce PI-PXXIX a přehledové články SI-SXXI).

Úvodní část habilitační práce se věnuje obecnému popisu Alzheimerovy choroby z pohledu patofyziologické podstaty a statistickému přehledu jejího výskytu z různých úhlů pohledu. Tato část je velmi zajímavá, dostatečně popisná a zároveň adekvátně stručná. Obdobně lze hodnotit následující část, která popisuje současné léčebné přístupy s využitím farmakoterapie.

V kapitole multipotentní léčiva autor dobře vysvětluje jejich podstatu a uvádí příklady úspěšných zástupců. V této kapitole, která je pro habilitační práci stěžejní, mi trochu chybí detailnější porovnání výhod a nevýhod tří jmenovaných strategií (linked/fused/merge) při designu tohoto typu léčiv.

Své vlastní práce pak autor komentuje na zhruba čtyřiceti stranách textu, kdy se věnuje stručnému popisu různých typů sloučenin a výsledkům jejich biologického testování. Detaily je možno dohledat v původních člancích uchazeče, které přehledně shrnuje v následující části práce. Mezi nejvíce prozkoumané sloučeniny v rámci studií, na kterých se autor této habilitační práce podílel, patří skupina takrinových derivátů, kterými se habilitant zabýval už v rámci svého PhD studia, nicméně tuto oblast rozvíjel i v následujících letech a obohatil o jiné, strukturně zcela odlišné třídy sloučenin. Z pohledu

molekulárního působení byla značná část výzkumu habilitanta věnována inhibici cholinesteras, konkrétně AChE a BChE. V práci je dobře zdůvodněn design cílových sloučenin, což je jedna z oblastí, na které se uchazeč v rámci svého výzkumu podílel, a stručně a dostatečně výstižně komentovány výsledky testování inhibičních aktivit. K samotnému designu využíval uchazeč i počítačové predikce fyzikálně-chemických vlastností důležitých pro hodnocení farmakologické relevance daných léčiv. Zde mi poněkud chybí opodstatnění výběru daného softwaru. Ačkoliv se používá řada prediktivních programů od renomovaných firem, je známo, že se pro stejné zadání výsledky často velmi podstatně liší. Nejlepší výsledky připravených inhibitorů shrnuje přehledně tabulka 1 na str. 45, ve které jsou uvedeny pak i odkazy na příslušné původní vědecké články autora.

Druhá část komentující výsledky habilitanta je zaměřena na studium přírodních a semisyntetických derivátů jakožto potenciálních léčiv Alzheimerovy demence. Tato část výzkumu není zaměřena přímo na spojování dvou farmakologicky relevantních molekul, ale jedná se z mého pohledu často spíše o strukturní modifikaci „jednoúčelových“ inhibitorů, které pak byly (mnohdy úspěšně) testovány i na jiné molekulární cíle. Ve svém pojetí sice řada sloučenin uvedených v této kapitole podle mě nenaplňuje pojem „multipotentní sloučeniny“ ze strukturního pohledu tak, jak je prezentován v kapitole 1.4 a přehledně dokresleno obrázkem 8 (str. 15), nicméně se jedná o „multi-target compounds“ z pohledu své aktivity, takže ze zaměření habilitační práce nevybočují.

Celkově hodnotím habilitační práci jako velmi zdařilou. Její zpracování je na velmi dobré úrovni, autor prokazuje svůj multioborový přehled pokrývající organickou chemii, farmacii, částečně medicínu, biologii a počítačovou chemii. Ukazuje na komplexní způsob práce, který je ve farmaceutické chemii zásadní. Dosažené výsledky byly publikovány v uznávaných impaktovaných časopisech. Počet a kvalita výstupů, na kterých se uchazeč relevantně podílel, je naprosto adekvátní pro habilitační práce v tomto oboru. Z údajů popisujících vlastní podíl autora na předkládaných publikačních výstupech je zřejmé, že se uchazeč začíná profilovat do klíčové vědecké osobnosti, která navrhuje studie, diskutuje výsledky a vystupuje již i jako korespondenční autor. Ocenit je nutno rovněž mezinárodní spolupráci na výzkumných tématech. Je tedy reálné se domnívat, že se v další své akademické kariéře zcela vědecky osamostatní, vybuduje svůj vlastní výzkumný tým a bude významně rozvíjet zvolenou vědeckou problematiku.

Na základě dosažených výsledků předložených v habilitační práci konstatuji, že Jan Korábečný je vyzrálou vědeckou osobností s perspektivou dalšího vědeckého růstu a že předložená práce splňuje nároky na habilitační práce v oboru Farmaceutická chemie.

K samotné práci mám dvě otázky k širší diskuzi:

- 1) Autor při své práci využívá predikce fyzikálně-chemických vlastností s využitím počítačových programů. Jaká je jeho zkušenost při porovnání různých softwarů mezi sebou a při porovnání některých predikovaných a reálně změřených dat?
- 2) Jaké jsou v obecné rovině výhody a nevýhody mezi konstrukcí multipotentních sloučenin na bázi linked/fused/merge strategie? A jaké jsou (ne)výhody oproti „multidrug therapy“ ?

V Olomouci dne 10.11.2020

prof. RNDr. Jan Hlaváč, Ph.D.