

## Oponentský posudek na habilitační práci PharmDr. Jana Korábečného, PhD.

Autor: PharmDr. Jan Korábečný, PhD.

Název habilitační práce: Multipotentní sloučeniny v terapii Alzheimerovy choroby

Předložená habilitační práce je velice obsáhlým souborem autorových publikací z let 2008-2020, týkající se v názvu vyjádřeného tématu.

V úvodní části předložené habilitační práce je diskutována problematika Alzheimerovy choroby (AD), ale také teorie o příčinách (cholinergní hypotéza, hypotéza glutamatergní hyperfunkce, amyloidní hypotéza, hypotéza hyperfosforylovaného tau proteinu, vliv oxidativního stresu nebo nerovnováhy přechodových prvků). V části 1.2 jsou pak shrnuty současné omezené možnosti terapeutické intervence. Bohužel tato část není doplněna vzorci zmíněných látek, ty jsou u bližší diskutovaných látek uvedeny až později. V části 1.4 je pak bližší vysvětlen koncept autorem označovaný jako polyfarmakologie a termín multipotentní sloučeniny/léčiva. Trend odklonu od vysoce selektivně působících léčiv k léčivům působících několika mechanismy je zřejmý v řadě terapeutických skupin a zjevně je moderním směrem i u výzkumu léčiv AD. Současný stav znalostí o uvedené problematice i příslušná diskuse je doplněna výstižnými obrázky, povětšinou s českým textem. U převzatých obrázků je jasně označen zdroj, což je zřejmě u nekomerční publikace dostatečné.

Hlavní částí předložené habilitační práce je pak komentář k předloženým publikacím. Tato část je logicky rozdělena na části týkající se jednak multipotentních léčiv na bázi inhibitorů cholinesteras (kap. 2.1.), jednak přírodních a semisyntetických derivátů v léčbě Alzheimerovy choroby (kap. 2.2). Studované inhibitory cholinesteras zahrnují deriváty takrinu a jejich heterodimery s amantadinem (na obr. 10 chybně označen jako amantadan) a memantinem. Dále jsou diskutovány sloučeniny kombinující strukturu 7-MEOTA s některými rysy donepezilu. Domnívám se, že výraz „7-MEOTA-donepezilové heterodimery 8a-8v“ použitý u obrázku 12 není vhodný, látky neobsahují fragment donepezilu (podobná situace je u látky 31 označované jako takrin-melatoninový heterodimer, i když obsahuje N-acylovaný triptamin). Další studovanou kombinací byly látky obsahující takrinový a kumarinový fragment (kumarin je v medicíně řazen do skupiny takzvaných privilegovaných struktur – privileged scaffold/structure). Zajímavou kombinací jsou i látky kombinující takrinový fragment s deriváty naftochinonu nebo s fragmentem známým svou antioxidační aktivitou (trolox). Vzhledem k mé mnohaleté angažovanosti v oblasti chinolonů mne z mnoha dalších studovaných kombinací zaujala kombinace takrinu s látkou označovanou jako BQCA.

V části 2.2 habilitant diskutuje svoje práce týkající se přírodních a semisyntetických derivátů studovaných v souvislosti s AD. Struktury zahrnují velmi rozmanitou oblast isochinolinových alkaloidů (včetně protoberberinových), derivátů ambelinu a haemantaminu. Kromě syntézy řady semisyntetických látek se habilitant zapojil také do prací na izolaci alkaloidů z narcisu žlutého a na jejich jistě náročné identifikaci. Kromě řady známých struktur byla popsána zcela nová látka – narcimatulin.

V následující části 3. jsou pak diskutovány závěry plynoucí z diskutovaného souboru prací a možné směry dalšího výzkumu, hlavně vzhledem k další optimalizaci přístupu multipotentních léčiv v oblasti AD.

Habilitační práce je dokumentována řadou publikací, jejich kopie jsou nedílnou součástí práce. Podíl Dr. Korábečného na jednotlivých publikacích je jasně definován a v rámci celého souboru prací je jednoznačně významný. Značná část prací je publikována v solidních zahraničních impaktovaných časopisech. Nelze tedy pochybovat o tom, že předkládaná práce dosahuje potřebné vědecké úrovně. Přiznám se, že mne poněkud překvapil značný podíl původních prací otištěných v časopise *Molecules*, který sice má velmi dobrý IF, některými kolegy je ale považován za téměř predátorský.

Vzhledem k tomu, že docent je titulem vědecko-pedagogickým, je pro mne důležitý i fakt, že je habilitant také spoluautorem řady přehledných článků. Tím prokazuje svou snahu o širší náhled na studovanou problematiku a svůj potenciál pedagogického růstu.

Po obsahové stránce je habilitační práce velmi obsažná a výstižná a bezesporu splňuje kritérium přínosu práce v daném oboru. Ani k formálnímu zpracování ani k úrovni slovního vyjadřování habilitační práce nemám žádné výhrady. Přiznám se, že poté, co jsem zjistil, že už v úvodním Prohlášení chybí předložka, obával jsem se nejhoršího, což se nakonec nepotvrdilo a množství chyb/překlepů bylo zcela akceptovatelné. Odborná úroveň a terminologie habilitační práce ukazuje autorovu znalost dané problematiky. Pouze bych upozornil na to, že v medicíně se běžně používá tzv. APA formát, ve kterém se generické (nechráněné, např. INN, USAN, BAN, JAN, ...) názvy léčiv na rozdíl od názvů chráněných píší s malým počátečním písmenem. Autor se někde tohoto pravidla drží (donepezil, galanthamin, rivastigmin, memantin), jinde ne (např. verubecestat, elenbecestat, semagacestat, avagacestat, solaneuzumab, bapimauzumab, ...). Jako jistou nesourodost vidím i fakt, že v odkazech na literaturu někde uvádí celý název časopisu (*Pharmacology Biochemistry and Behavior*, ...), někde běžné zkratky, a občas i zkratky běžně nepoužívané (*Trends Pharmacol. Sciences*, *J. Enzym. Inhib. Med. Ch.*, *Cesk. Slov. Farm.*, ...), někde bez teček, jinde s tečkami.

Oponent si není vědom žádné skutečnosti, jež by bránila přijmout předloženou práci jako podklad habilitačního řízení. Byla provedena kontrola plagiátorství v aplikaci Turnitin s výsledkem podobnosti 3%.

Vzhledem k výše uvedeným faktům považuji habilitační práci PharmDr. Jana Korábečného, PhD „Multipotentní sloučeniny v terapii Alzheimerovy choroby“ za zdařilou a doporučuji ji postoupit jako habilitační práci ve vědním oboru Farmaceutická chemie k obhajobě.

V Praze dne 5. listopadu 2020

Doc. Ing. Stanislav Rádl, CSc.