



UNIVERZITA KARLOVA
Farmaceutická fakulta
v Hradci Králové

Oponentský posudek na habilitační práci PharmDr. Jana Korábečného, Ph.D.

Předložená habilitační práce je souborem 29 původních a 21 přehledových prací, na nichž je předkladatel autorem nebo spoluautorem, a které jsou převážně zaměřené na léčbu Alzheimerovy choroby (AD). Práce je koncipována jako komentovaný souhrn prací, kde v úvodu se habilitant věnuje popisu a léčbě AD a následně uvádí do problematiky multipotentních léčiv a rozdílných přístupů využívaných v této strategii. V následném komentáři k pracím se zaměřil na dvě oblasti. V první, rozsáhlejší, pojednává o zkoumání multipotentních léčiv pro AD postavených převážně na kombinaci (nejen) takrinu s dalšími složkami, které by měly vykazovat doplňující účinek k inhibici acetylcholinesterázy. Zde představuje řadu sérií derivátů u nichž hlavním efektem je inhibice acetyl/butyrylcholinesterázy a ta je doplněna doplňkovým efektem druhé připojené části. V druhé části se pak jedná o modifikace přírodních látek opět se zaměřením na inhibici acetyl/butyrylcholinesterázy. V závěru pak naznačuje současné palčivé problémy při vývoji nových léčiv proti AD. Velice zde oceňuji kritické zhodnocení potenciálu multipotentních léčiv, kde kromě pozitiv diskutuje také negativní stránky tohoto přístupu. Kontrola podobnosti práce pomocí programu Turnitin nenalezla žádné významné shody.

V rámci své výzkumné činnosti, která kromě prací zmíněných v habilitační práci zahrnuje také spoluautorství na dalších projektech (celkem dalších 65 prací s IF, 7 bez IF, 1 monografii, 1 kapitolu v knize a spoluautorství 3 patentů), se systematicky věnuje tématu AD. Výzkum je ucelený a logicky navazující a kromě zaměření na syntetické stránky jsou látky hodnoceny na řadu biologických vlastností a závěry doplněny o výsledky molekulového modelování. Práce jsou často publikovány v kvalitních časopisech patřících mj. i do Q1. Z tohoto pohledu lze konstatovat, že předkladatel je vyzrálou vědeckou osobností schopnou racionálně navrhnout projekty a vést vlastní tým.

K předložené práci bych měl několik dotazů a rád bych znal názor habilitanta na některé níže uvedené problémy:

- Můj hlavní dotaz, který je jistě široce rozebírán také v komunitě lidí pracujících na multipotentních léčivech, je, zda má tento přístup nějaká výrazná pozitiva oproti podávání jednotlivých látek (ať již separátně nebo v kombinovaných přípravcích). Dotaz vyplývá zejména z potenciální koncentrační inkompatibility dvou složek, které mají antiacetylcholinesterázovou aktivitu a doplňující aktivitu. V řadě předkládaných prací je aktivita na AChE v řádu nanomolární až submikromolární. Na druhou stranu řada doplňkových aktivit je testována v desítkách mikromolárních koncentracích. Navíc při takto vysokých koncentracích se již může projevit vlastní toxicita zkoumané látky (jak bylo vidět i v rámci stanovení cytotoxicity u některých zkoumaných látek), což prakticky vylučuje využití tohoto doplňkového mechanismu. Je pak vůbec reálné dosáhnout v CNS koncentrací látek, při kterých byly testovány (např. při zkoumání antiagregačního účinku na amyloid β byla použita 50 μ M koncentrace)?

- Asi nemohu zcela souhlasit s racionálním návrhem některých sloučenin odvozených od donepezilu. Z donepezilu byla v několika pracích zachována pouze benzylpiperidinová část. V této chvíli je poměrně odvážné tvrdit, že toto seskupení bude nositelem účinku inhibice acetylcholinesterázy a stavět na něm jeden z účinků multipotentních léčiv.
- Rád bych znal názor na to, jakým způsobem jste přistupovali k návrhu heterodimerů? Bylo bráno v úvahu to, že některé funkční skupiny mohou být zásadní pro daný doplňující účinek a nebudou tak zřejmě vhodné k použití pro konjugační reakce?
- Asi ne zcela jsem pochopil, proč jste při návrhu heterodimerů 61 a 62 vycházeli z hydroxychinolinových chelátorů, které jak píšete jsou neselektivní a díky neselektivní chelataci také zinečnatých iontů mají potvrzené toxické účinky. Můžete, prosím, objasnit blíže, proč jste se vydali tímto směrem?
- Další dotaz vychází z mé nezkušenosti s predikčními software. U látek 73 a 74 lišícími se pouze methylem je zmiňován výrazný rozdíl v predikci transportu přes HEB (74 bez methyly pravděpodobně prostupuje, 73 pak ne). Jak moc se lze na tyto predikce spolehnout a máte představu v čem může tkvít tak zásadní rozdíl pro transport při přidání jednoho methyly?

Závěrem lze konstatovat, že habilitant patří mezi odborníky na tematiku příprav a hodnocení léčiv využitelných potenciálně pro léčbu AD. V rámci své práce jednoznačně prokázal schopnost řešit zvolené problémy komplexně a za využití různých přístupů. Tímto doporučuji předloženou habilitační práci jako velmi kvalitní podklad k obhajobě.

V Hradci Králové, 9.11.2020

Prof. PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy