

Posudok na habilitačnú prácu Ing. Milana Jakoubka, Ph.D. na tému

**“ Nové farmakofory a jejich formulace v medicíně chemii “**

Predložená habilitačná práca je tvorená súborom 9 prác, ku ktorým je pripojený prehľad problematiky, ktorý tvorí 59 strán a má 223 citácií. Kumulatívny impakt faktor predložených prác je 39.827. Z 9 predložených prác sú štyri prehľadné články (review). Šesť z týchto prác je publikovaných v časopisoch s Q1 (aspoň v jednej vednej oblasti) a tri sú v časopisoch Q3. Na predložených prácach je Ing. Jakoubek uvedený 3x ako prvý autor a dvakrát ako korešpondujúci autor. Vyhodnotenie originality habilitačnej práce Ing. Jakoubka, Ph.D. ukázalo, že habilitačná práca nevykazuje významnú podobnosť so zdrojmi sledovanými systémom TURNITIN. Z formálneho hľadiska sa teda jedná o originálnu prácu.

Prehľad problematiky logicky a jasne zhŕňa poznatky o kurkuminoidoch, inhibítoroch signalizácie IL-6/IL-6R/GP130 (napr. analógy madindolínov, estrogénov, bufadienolidov, atď.), chelátoroch prechodných kovov, inhibítoroch TET1 proteínu a statínov. Aj keď je v každej časti veľmi dobre vysvetlený mechanizmus účinku týchto látok, uvítala by som porovnanie ich účinnosti v rámci jednotlivých skupín, komentár k možným nežiadúcim účinkom a možné interakcie s inými liečivami. Nakoľko daná vedná oblasť a možnosti výskumu sú široké, v práci mi chýba prezentácia základnej hypotézy/hypotéz, ktorá by čitateľa habilitačnej práce nasmerovala k pochopeniu výsledkov habilitácie s možným terapeutickým využitím.

Prezentované výsledky boli publikované v prácach číslo 5-9 priložených k habilitačnej práci. Keďže všetky práce museli prejsť recenzným konaním, nie je nutné sa vyjadrovať k vhodnosti metód, kvalite výsledkov a ich štatistickému spracovaniu.

**Celkové hodnotenie práce:**

Predložená práca prináša niekoľko zaujímavých nových poznatkov, ako je napríklad zvýšenie rozpustnosti bazedoxifénu pomocou  $\gamma$ -cyklodextrínového excipientu, afinita prazolových liečiv na ióny hliníka a železa, pochopenie úlohy vybraných štruktúrnych motívov kofeínových hydrazónov na ich biologickú aktivitu, atď. Bol tiež vypracovaný syntetický protokol pre prípravu a modifikáciu statínov. Na základe týchto informácií si

dovolím položiť habilitantovi tri otázky, ktoré sú motivované predovšetkým mojim záujmom o danú problematiku:

1. Sledovali ste tvorbu metalokomplexov inhibítorov protónových púmp (omeprazolu, pantoprazolu a lansoprazolu) vo vodnom prostredí a zistili ste významnú zmenu absorpčného píku (resp. výskyt nových píkov) hlavne u omeprazolu po pridaní Fe(III). Ako by sa tvorba týchto metalokomplexov menila v závislosti od zmien pH (od kyslého po zásaditý)?
2. Prehľadná práca číslo 2 Vašej habilitačnej práce sa zaoberá prozápalovým cytokínom interleukínom 6, jeho úlohou pri rozvoji niektorých ochorení (nádorové ochorenia), tiež pri starnutí a možnosťami jeho inhibície. V tejto súvislosti mám na Vás špekulatívnu otázku. Všeobecne, v nádorových bunkách zohráva nesmierne dôležitú úlohu telomeráza, ktorá pomáha prekonať Hayflickov limit a tak predĺžiť život bunky. Preto inhibítory telomerázy môžu byť efektívnym nástrojom pri liečbe nádorov. Tento rok bola popísaná inhibícia IL-6 vplyvom inhibítora telomeráz u mnohopočetných myelómov. Viete si predstaviť mechanizmus tejto inhibície? Ako koreluje aktivita telomeráz s hladinami IL-6 v nádorových bunkách?
3. Aký je mechanizmus účinku rubropunctatinu, monascorubrinu, eventuálne látok vznikajúcich z azaphilonu?

#### **Záver:**

Na základe vyššie uvedeného hodnotenia doporučujem prácu Ing. Milana Jakoubka, Ph.D. na tému „Nové farmakofory a jejich formulace v medicíně“ prijať v predloženej forme a na jej základe doporučujem po úspešnom ukončení habilitácie udeliť titul

**docent**

pre odbor Lékařská chemie a biochemie.

Prof. Ing. Oľga Križanová, DrSc.

Bratislava 19. 7. 2022

Ústav klinického a translačného výskumu

BMC SAV, v.v.i.