



FARMACEUTICKÁ FAKULTA  
Univerzita Komenského  
v Bratislave

Oponentský posudok na dizertačnú prácu Ing. Rozálie Peřinovej: Amaryllidaceae alkaloidy haemanthaminového strukturného typu a jejich polosyntetické deriváty jako potenciální léčiva v terapii Alzheimerovy choroby

Predložená dizertačná práca sa zaoberala prípravou semisyntetických derivátov alkaloidu hemantamínu izolovaného z rastlín *Zephyranthes citrina* a *Narcissus pseudonarcissus* cv. Dutch Master a testovaním ich biologických aktivít v súvislosti s Alzheimerovou chorobou. Ciele práce boli rozdelené do niekoľkých čiastkových cieľov a možno konštatovať, že boli splnené.

Teoretická časť práce sa venuje čeľadi Amaryllidaceae, jej sekundárnym metabolitom a ich biosyntéze ako aj biologickým účinkom.

Ďalej sa autorka venuje opisu a problematike Alzheimerovej choroby a rôznym hypotézam jej vzniku. Pozornosť upriamuje na terapiu ochorenia a v súvislosti s ňou aj možnému terapeutickému využitiu skúmaných alkaloidov čeľade Amaryllidaceae.

Teoretická časť práce je napísaná prehľadne a svedčí o autorkinej dobrej orientácii v problematike.

Experimentálna časť opisuje izoláciu hemantamínu pre prípravu semisyntetických derivátov ako aj samotnú ich prípravu. Autorka ďalej uvádza použité skúmadlá, chromatografické sústavy a prístrojové vybavenie ako aj postupy nevyhnutné na potvrdenie totožnosti pripravených derivátov. Ťažiskovú časť



UNIVERZITA  
KOMENSKÉHO  
V BRATISLAVE



FARMACEUTICKÁ FAKULTA  
Univerzita Komenského  
v Bratislave

experimentu predstavuje biologická aktivita pripravených semisyntetických derivátov haemanthaminu zahŕňajúca inhibičnú aktivitu derivátov haemanthaminu voči cholinesterázam, stanovenie inhibičnej aktivity voči izoforme enzýmu beta glykogén syntázy kinázy-3, cytotoxická aktivita derivátov haemanthaminu, predikcia prechodu látok hematoencefalickou bariérou a dokingové štúdie najaktívnejších z celkovo 80 syntetizovaných látok.

Prácu uzatvára zoznam autorkiných vedeckých výstupov vo forme publikácií s vyznačeným vlastným prínosom a podielom na vzniku článkov a účasti na vedeckých podujatiach. Autorka uvádza celkovo 8 vedeckých článkov v rôznych recenzovaných časopisoch, v ktorých v jednom prípade vystupuje ako prvá autorka a v ostatných ako spoluautorka a súčasť výskumného kolektívu.

K práci mám nasledovné pripomienky a otázky:

-Názov práce, jej ciele ako aj text na stranách 10, 19 hovoria o izolácii a príprave semisyntetických derivátov za účelom ovplyvnenia Alzheimerovej choroby. Podľa môjho názoru je stať 5.4. (Cytotoxická aktivita derivátov hemantamínu) zbytočná aj vzhľadom na veľké množstvo výsledkov týkajúcich sa témy a vytýčených cieľov.

-Na str. 29 uvádzate, že karltonin A a B vykazujú vysokú aktivitu voči BuChE a že kvôli izolovanému množstvu látok bol testovaný inhibičný potenciál voči BuChE iba u karltoninu A, pričom zistená hodnota bola zrovnateľná s berberínom. Prosím uviesť na správnu mieru.



UNIVERZITA  
KOMENSKÉHO  
V BRATISLAVE



FARMACEUTICKÁ FAKULTA  
Univerzita Komenského  
v Bratislave

## Otázky

- Na str. 21 uvádzate medzi rizikové faktory ochorenia aj ťažké kovy a zinok. Aký je Váš názor na používanie zinku napr. počas sezóny chrípky?
- Aká je podľa Vás budúcnosť liečby ochorenia: malé molekuly alebo biologická liečba (str.27)?
- Na str. 29 píšete, že dostupnosť alkaloidov je obmedzená kvôli ich obsahu v rastline a že by bolo vhodné zamerať sa na totálnu syntézu týchto zlúčenín. Existujú práce zaoberajúce sa elicitáciou alebo biotechnológiami zameranými na zvýšenie obsahu týchto látok v rastline?
- Na str. 65 uvádzate, že bol zaznamenaný nárast aktivity pre aromatické deriváty hematamínu (benzoylhemitamín). Má vplyv na aktivitu aj iný objemný substituent (prípadne známy z literatúry)? Je dôležitá jeho substitúcia skupinami zahusťujúcimi elektróny alebo stabilizácia vodíkovými mostíkmi?
- Dá sa zovšeobecniť pozorovanie na str. 70-71, že elektrón odčerpávajúce substituenty majú vplyv na selektivitu a aktivitu zlúčenín na testované enzýmy AChE a BuChE?

Záverečné hodnotenie: predložená práca je napísaná prehľadne a graficky upravená. Má jasne formulované ciele a hypotézy a prehľadne spracované výsledky. Niektoré nepresnosti vyskytujúce sa v práci neznižujú jej úroveň a kvalitu dosiahnutých výsledkov. Záverom môžem konštatovať, že predložená práca je experimentálneho



UNIVERZITA  
KOMENSKÉHO  
V BRATISLAVE



FARMACEUTICKÁ FAKULTA

Univerzita Komenského  
v Bratislave

charakteru a že vytýčené ciele boli splnené. Je prínosom v študovanej problematike, rozširuje poznatky v danej oblasti a potvrdzuje vysokú odbornú úroveň doktorandky. K práci nemám pripomienky zásadného charakteru. Odporúčam preto komisii pre obhajoby dizertačných prác aby ju akceptovala ako podklad pre ďalšie pokračovanie.

Na základe predloženej dizertačnej práce navrhujem pre Ing. Rozáliu Peřinová udelenie akademickej hodnosti PhD. v študijnom odbore Farmakognosie a nutraceutika.

Bratislava, 12.9.2023

prof. PharmDr. Pavel Mučaji, PhD



UNIVERZITA  
KOMENSKÉHO  
V BRATISLAVE