

## Posudek na diplomovou práci

Název práce: Targeted azole prodrugs with antifungal activity

Jméno autora(ky): Bc. Lucie Černá

Oponent: RNDr. Ondřej Sedláček, Ph.D.

Předložená diplomová práce se zabývá syntézou a charakterizací nových antimykotických proléčiv na bázi azolů, které byly modifikované prostřednictvím self-imolativní spojky optimalizovaným sacharidem pomocí glykosidické vazby. Tato vazba bude posléze štěpena extracelulárními fungálními glykosidázami za současného uvolnění aktivního azolového antimykotika.

V teoretické části poskytuje kandidátka přehled současného poznání v problematice antimykotických látek včetně zdůraznění potřebnosti a nedostatečného globálního výzkumu v oblasti antimykotických proléčiv, čímž kandidátka osvětlila motivaci pro tuto práci.

Jde o práci syntetického charakteru, kde kandidátka prokázala vysokou úroveň odbornosti jak při vícekových syntézách netriviálních azolových proléčiv, tak při jejich charakterizaci širokou škálou fyzikálně chemických metod (pokročilé NMR techniky, MS, UV/VIS spektrometrie). Kladně hodnotím též využití pokročilých metod jako je monitoring UV-vyvolaného self-imolativního štěpení přímo v NMR kyvetě. Všechny experimenty jsou popsány dostatečně detailně. Práce je zpracována v anglickém jazyce s minimem pravopisných chyb či překlepů. Oceňuji zejména nadstandardní množství provedených experimentů, jejich vyhodnocení a pečlivé zpracování. Diplomovou práci hodnotím velmi kladně jak po obsahové, tak po technické stránce. Rozsahem jistě splňuje požadavky kladené na kvalifikační diplomové práce. Všechny použité zdroje jsou řádně citovány.

Hodnocená práce je originální, kontrola antiplagiátorským programem odhalila zanedbatelnou shodu s publikovanou literaturou.

Dotazy k obsahově:

1. V experimentální části zcela chybí popis metodologie screeningu glykosidického štěpení různých p-nitrofenylových glykosidů (kapitola 4.1). Jaké byly podmínky štěpení glykosidů (koncentrace glykosidů, teplota, pufr, doba inkubace)? Glykosidy 36 a 37 vykazovaly výrazně vyšší selektivitu enzymatického štěpení oproti ostatním substrátům. Mohla by kandidátka osvětlit toto zjištění?
2. Nulová reaktivita tosylovaného intermediátu 71 vůči nukleofilní substituci azolovým léčivem (dokonce i za vysoké teploty) je velmi překvapivá. Jaký by mohl být důvod inertnosti látky 71, zejména s ohledem na to, že analogický bromoderivát 76 reagoval bez problémů?
3. Při UV-štěpení nitrobenzylového proléčiva 50 v DMSO-d<sub>6</sub> (kapitola 3.3.2) nevzniká cílený vorikonazol, ale jiná neznámá látka. Mohla by se kandidátka pokusit navrhnout strukturu tohoto nechtěného produktu?
4. Studie cílí na specifické štěpení a uvolnění léčiva extracelulárními glykosidázami. Na druhou stranu lysozomální glykosidázy lze najít prakticky ve všech lidských buňkách (po buněčném uptake endocytózou). Jak se docílí specifického uvolnění léčiva v místě fungálního ložiska?
5. V kapitole „Conclusion“ kandidátka zmiňuje plánovanou studii stability připravených proléčiv v krevní plazmě. Jaká analytická metoda bude využita?

Závěrem konstatuji, že jde o práci na velmi vysoké úrovni jak po odborné tak po technické stránce a tudíž práci jednoznačně doporučuji k obhajobě.

Hodnocení:                      výborně



V Praze

dne 28.5.2024

.....  
RNDr. Ondřej Sedláček, Ph.D.