

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Rok obhajoby: 2024

Autor/ka práce: **Kateřina Koucká**

Vedoucí práce: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Konzultant/ka: PharmDr. Petr Šlechta

Oponent/ka: doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.

Název práce: **Deriváty boronových kyselin jako potenciální léčiva I.**

Rozsah práce: 74 stran, 18 obrázků, 6 tabulek, 71 citací

**Hodnocení práce:**

- |  |             |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části:               | výborná     |
| b) Náročnost použitých metod:                                  | výborná     |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost):   | výborné     |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat:                     | výborná     |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost):          | výborné     |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy:              | velmi dobré |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků:                | velmi dobrá |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů:            | výborná     |
| i) Splnění cílů práce:   | výborné     |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů:                   | výborné     |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň):          | výborná     |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | výborná     |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Práce se zabývá syntézou a biologickým hodnocením derivátů fenyloboronové kyseliny. Členění práce je obvyklé. V úvodní části se autorka věnuje karcinomu prostaty a léčivům používaným k terapii tohoto onemocnění. Zajímavá je část o klinických či experimentálních sloučeninách typu boronových kyselin. Návrh struktur vychází z kombinace fragmentu pyrazinamidu a 4-aminosalicylové kyseliny, dvou používaných antituberkulotik. Celkem bylo připraveno a otestováno 11 finálních sloučenin. Syntéza byla dvoukroková, kdy v prvním kroku byl proveden CDI coupling a v druhém odchránění boronové kyseliny pomocí transesterifikační reakce. Připravené sloučeniny byly testovány na in vitro antimykobakteriální, antibakteriální, antifungální a antiproliferativní aktivitu na několika nádorových liniích. Výsledky jsou diskutovány. Z jazykového hlediska je práce na dobré úrovni a obsahuje jen malé množství překlepů a chyb, nejčastěji ve skloňování. Celkově se mi práce líbila, poukází jen na mírně schizofrenní vyznění, kdy sloučeniny byly původně designovány z antimykobakteriálních fragmentů (s nepřímo přiznanou motivací získat nové antimikrobní sloučeniny), ale celá teoretická část je sepsána tak, jako kdyby cílem od počátku byla protinádorová léčiva uplatnitelná v terapii karcinomu prostaty. Tato změna zaměření je ovšem logická a vychází z výsledků biologického hodnocení.

Kontrola podobnosti práce v systému Turnitin indikuje kumulativní shodu ve výši 37 %, shoda k jednotlivým dokumentům nepřesahuje 6 %. Systém Theses indikuje kumulativní shodu ve výši 28 %. Po podrobném prostudování protokolů o kontrole podobnosti konstatují, že nalezené shody mají charakter krátkých a ojedinělých úseků především v podobě ustálených formulací. Práci proto hodnotím jako originální.

Dotazy a připomínky:

Poznámky:

- V části 3.7.4 Steroidní antiandrogeny není uveden žádný strukturální vzorec. Vzhledem k zaměření práce (nesteroidní sloučeniny) je to však do určité míry pochopitelné.
- Obr. 10 na str. 22 – V doprovodném textu popisujete, že oxidací boronové kyseliny na hydroxyskupinu dojde k uvolnění kamptotecinu. To není přesné, neboť kamptotecin neobsahuje tuto hydroxylovou skupinu ani ethyl na chinolinu.
- Část 4.1. – běžné UV lampy pro TLC mají výbojky 254 nm a 365 nm, nikoliv 254 a 280 nm. Jak tomu bylo ve vašem případě? Každopádně se jedná o UV lampu, nikoliv UV-VIS, jak uvádíte.
- Str. 30 – označení TfH zamýšlené pro signál vodíku v thiofenu není příliš vhodné. neboť zkratka Tf se v organické chemii běžně používá pro jinou skupinu. Pro jakou?
- V Části 6 – Výsledky a diskuse – text diskutuje výsledky, které jsou vloženy až dále v textu, tj. diskuse nepřehledně předchází příslušné výsledkové tabulky.
- Formátování tabulek s výsledky biologické aktivity – názvy některých kmenů nevhodně rozděleny přes více řádků, u některých standardů a obecně při přepočtu z hmotnostních na molární koncentrace uvádíte nesmyslně velký počet desetinných míst

Drobné a typografické (není třeba komentář):

- nejednotné psaní zkratky Ph.D. na různých místech dokumentu
- seznam zkratek – „Dullbescco's medium“ má být správně Dulbecco's medium
- nevhodné výrazy – str. 11 – „bor je TROCHU OPOMÍJENÝ“
- Obr. 6 a 7 – chybí dolní index u OCH<sub>3</sub>
- část 4.1. - nahoře - neúplný název katedry; 3. odstavec – detekce při flash chromatografii byla pravděpodobně při 254 nm, nikoliv při 245 nm, jak je uvedeno
- str. 55 „...v Hamově médiu F-12 modifikovaném Kaighnoem..“ má být správně „...Kaignem....“
- titulky k obrázku 17 na str. 61 – má mít „s pinakolesterem p-aminofenylboronové kys.“, nikoliv s „pinakolem ... kyseliny“.

Otázky:

1. Část 3.7.1. na str. 15 - Jaký je mechanismus pozitivního (žádoucího) efektu analogů gonadoliberinu (GnRH) v terapii karcinomu prostaty? Uvádíte pouze mechanismus negativního „flare-up“ efektu v počátcích léčby, který je spojen s vzestupem hladiny testosteronu s možnou progresí nádoru.
2. Obr. 2 na str. 18 a doprovodný text – Uvádíte, že farmakofor nesteroidních antiandrogenů je založen na 3-CF<sub>3</sub>-anilidu. Ne všechny struktury uvedené na obrázku jsou však anilidy (nebo jejich heterocyklické obdoby). U některých sloučenin je vzdálenost mezi specificky substituovaným fenylem (CF<sub>3</sub>, CN) a karboxamidovým linkerem značná. Komentujte. Dá se na základě dostupných krystalografických struktur říci, zda atomy karboxamidového linkeru (CONH) vytváří s receptorem nějaké specifické interakce, nebo je to pouze spojující fragment?

3. Str. 24 poslední věta – Popisujete, že organické boronové kyseliny by mohly tvořit reverzibilní kovalentní vazbu s potenciálními buněčnými cíli. Můžete popsat chemickou podstatu takovéto vazby a uvést konkrétní příklad?
4. Str. 25 dole – K jakému referenčnímu signálu jsou vztaženy posuny ppm v  $^{19}\text{F}$  a  $^{11}\text{B}$  NMR spektrech?
5. U většiny meziproductů (esterů boronových kyselin) i finálních sloučenin (boronových kyselin) chybí v  $^{13}\text{C}$ -NMR spektru právě jeden aromatický signál. Vysvětlete, diskutujte.
6. Transesterifikační reakci jste prováděla v prostředí aceton/ 0,2M HCl. Domnívám se, že za těchto podmínek musela u látky PS-8D obsahující pyridin alespoň zčásti vznikat pyridiniová sůl, která by se vám při promývání vodou odstraňovala. Nezohlednila jste při zpracování látky PS-8D nějakým způsobem její bazicitu, která u ostatních finálních sloučenin nebyla?
7. Na str. 67 uvádíte, že buněčná linie LAPC4 je androgen-dependentní, na rozdíl od linie PC-3. Očekával bych tedy, že flutamid jako antiandrogen bude mít vyšší aktivitu na androgen-dependentní linii LAPC4 než na linii PC-3. Hodnoty v Tabulce 6 tomu však nenasvědčují. Pokuste se o vysvětlení. Odpovídají vaše hodnoty  $\text{IC}_{50}$  pro standardy hodnotám popisovaným v literatuře?
8. Jaké strukturní obměny vašich sloučenin byste navrhla pro zvýšení antiproliferativní aktivity?

**hodnocení, práce je: výborná**

**k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové

31. května 2024

podpis oponenta/ky