

**UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Rok obhajoby:

Autor/ka práce: **Denisa Šárová**  
Vedoucí práce: PharmDr. Lukáš Opálka, Ph.D.  
Konzultant/ka: PharmDr. Lukáš Górecki, Ph.D.  
Oponent/ka: Ing. Galina Karabanovich, Ph.D.  
Název práce: **Syntéza inhibitorů FLT3 kinázy pro terapii akutní myeloidní leukémie**

Rozsah práce: 60 stran, 15 obrázků, 2 tabulek, 66 citací

**Hodnocení práce:**

- |  |             |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části:               | výborná     |
| b) Náročnost použitých metod:                                  | velmi dobrá |
| 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:              | výborné     |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků:                | výborná     |
| 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 studentky Denisy Šárové je věnována syntéze inhibitorů FLT3 tyrosinkinázy, mutace, která při akutní myeloidní leukémii (AML) vyskytuje téměř u třetiny pacientů, a proto se stává významným cílem pro terapii této nemoci.

Předložená diplomová práce obsahuje klasické kapitoly. V úvodu je stručně popsána klasifikace AML, její diagnostika a terapie, je charakterizována FLT3 tyrosinkináza a jsou popsány její mutace vedoucí k neomezené proliferaci a snížené buněčné apoptóze, jsou zmíněny i AML inhibitory FLT3 kinázy současně používané v terapii. Po uvedení cíle práce následuje kapitola Výsledky a diskuse, kde diplomantka popisuje, jakým způsobem byla navržena struktura syntetizovaných sloučenin, kapitola, ve které jsou diskutovány jednotlivé reakce provedené v diplomové práci a kapitola s výsledky testování finálních látek na vybraných AML buněčných liniích. V další kapitole je uvedena syntéza cílových látek, jejich charakterizace pomocí NMR spektroskopie a kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrometrií (LC-MC). Poslední kapitolou je Závěr, stručně shrnující dosažené výsledky. Dále jsou uvedeny seznamy obrázků a tabulek, se kterými se setkáváme v diplomové práci a seznam použité literatury.

Dotazy a připomínky:

Poznámky

1. Str. 38: Není uvedeno množství THF použitého při syntéze látky 3 (bod B) a není uvedeno, jestli produkt je krystalická látka nebo olej.
2. Bylo by vhodné uvést strukturu látek 25, 27 a K1872 v kapitole Závěr.

Dotazy:

1. Mám dotaz ohledně látky K1872, která slouží jako předlohová struktura pro design finálních látek v diplomové práci: Na stránce 26 píšete že byla odhalena schopnost K1872 silně snižovat aktivitu FLT3 kinázy. Jak to bylo zjištěno? Chtělo by uvést odkaz na publikace, kde je to popsáno. Vazba K1872 v aktivním místě FLT3 a její interakce s aminokyselinami (obr. 7) byly navrženy pomocí molekulového dockování nebo experimentálně stanovené?
2. Str. 29: Zmiňujete, že při syntéze aldehydu 3 docházelo k značným ztrátám produktu z důvodu jeho špatné rozpustnosti. Rozumím správně, že tato reakce se několikrát opakovala. Je výtěžek 70 % průměrným anebo je uveden nejvyšší dosažený výtěžek?
3. Str. 30: Uvádíte, že provedení Suzukiho-Mijiaurové reakce za použití MW záření vedlo ke snížení reakčního času a zvýšení výtěžku. Jaká reakce byla provedena za konvekčního ohřevu, jaký byl reakční čas a výtěžek reakce?
4. Str. 30: Nízký výtěžek látky 25 (28 %) přesuzujete krátkému reakčnímu času a neplné konverzi výchozí látky 6. Byl průběh reakce monitorován? Proč nebyla reakce provedena znovu s delším reakčním časem?
5. Str. 41: Proč látka 7 nebyla charakterizována pomocí NMR spektroskopii?
6. Prosím o kontrolu NMR charakterizací následujících látek a případnou opravu:
  - látka 18 (str. 43): v <sup>1</sup>H NMR nesedí počet alifatických vodíků a v <sup>13</sup>C NMR nesedí počet signálů uhlíků
  - látka 23 (str. 46): v <sup>13</sup>C NMR nesedí počet signálů uhlíku
  - látka 26 (str. 48): v <sup>1</sup>H NMR nesedí počet alifatických vodíků

Variabilita důvodu vzniku AML znesnadňuje hledání léků a možností terapie. Inhibice FLT3 kinázy však vypadá jako nadějný směr výzkumu a práce diplomantky přispívá k rozšíření znalostí o vztahu mezi strukturou předlohové látky K1872 a jejím inhibičním účinkem.

Práce je sepsána stručně, srozumitelně, experimentální část uvádí syntetické postupy přípravy cílových sloučenin a jejich charakterizace, proto je zřejmé, že se studentka naučila veškeré techniky nezbytné pro vícestupňové syntézy. Proto práci doporučuji k obhajobě

**hodnocení, práce je: výborná**

**k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové

12. září 2024

podpis oponenta/ky