

Posudek na disertační práci Mgr. Ondřeje Zemka s názvem „Design ligandů pro medicínální aplikace“

Předložená disertační práce je zaměřena na syntézu a studium vlastností makrocyclických ligandů s potenciálním využitím v medicíně a zobrazování. V práci je důkladně shrnuta literatura věnující se danému oboru a v samotné vědecké části disertace jsou uvedeny celkem čtyři podprojekty studované v rámci samotné práce. Jedná se o problematiku velice aktuální a výsledky popsané v předložené disertační práci mohou v budoucnosti pomoci při přípravě nových makrocyclických ligandů pro lékařskou diagnostiku.

Autor disertační práce je autorem 5 prací v recenzovaných časopisech jako například ChemMedChem, Mol. Pharmaceutics, Nature commun. Jeho práce byly 180krát citovány. Je možné konstatovat, že výčet publikační aktivity plně dostačuje kvantitativním požadavkům kladeným na disertační práci.

Disertační práce je složena z kratší verze textu orientujícího se především na literární část a diskuzi dosažených výsledků a tento text se odkazuje na vyšlé publikace autora, které jsou doloženy v čísti příloh/apendixů. V úvodní části práce je důkladně zpracována literární rešerše, autor zde poskytuje čtenáři ucelený pohled na problematiku zobrazovacích metod a možností vazby ligandů k biologicky aktivním molekulám. V další části, věnované cílům a diskuzi vlastní vědecké práce, autor představuje čtyři podprojekty, které studoval v rámci své práce. V první části se autor věnoval derivátům triazacyklononanu, které studoval vzhledem k jejich schopnosti komplexovat ^{68}Ga . V další části práce jsou popsány přípravy a charakterizace bifunkčních ligandů pro bimodální MRI a optické zobrazování. Ve třetí části se autor zaměřil na přípravu modifikovaných nanodiamantů, které by měly reagovat na změnu vnějších podmínek. V poslední části se autor věnoval návrhy a přípravě bioortogonálně bifunkčního ligandu pro pozitronovou emisní tomografii

Z práce je zřejmé, že byla provedena velmi slušná syntetická práce a každá připravená sloučenina byla charakterizována. K práci nemám zásadnějších připomínek. K předložené práci mám několik dotazů a poznámek, které bych navrhol prodiskutovat v rámci diskuze u obhajoby. Jedná se o následující body:

- 1) Na straně 28 autor uvádí přípravu bifunkčního ligandu pro bimodální MRI a optické zobrazování. Autor uvádí srovnání relaxivity pro syntetizované systémy, nicméně

neuvádí, zda i rhodaminová složka je funkční i po zapojení do bifunkčního ligandu. U fluorescenčních látek se často po jejich modifikaci významně mění jejich fyzikálně-chemické charakteristiky, a proto toto studium zde chybí. Má autor informace o vlastnostech rhodaminové části v celém bifunkčním ligandu?

- 2) Autor zvolil ve jménu disertace slovo „design“, který evokuje návrh, navržení nebo vytvoření plánu. Nicméně jeho práce je spíše syntetická, než by pouze navrhovala struktury ligandů. Z pohledu zaměření práce bych očekával spíše slovo „příprava“, „syntéza“, „vývoj“ apod. Jaký je názor autora?
- 3) Autor v práci používá název hydrazido-hydrazonová senzitivní spojka. V literatuře se obecně tato pH-senzitivní vazba označuje jako hydrazonová vazba. Co vedlo autora k použití názvu hydrazido-hydrazonová senzitivní spojka, které není běžné a používané?

V rámci formální stránky předložené práce je možné konstatovat, že vlastní disertace obsahuje málo tiskových chyb. Nicméně na straně 25 autor uvádí přípravu oligopeptidy směřovaných systémů, nicméně zkratky použitých oligopeptidů nejsou vysvětleny, RGDfK a NOC, a nejsou uvedeny ani v použitých zkratkách.

Výše zmíněné připomínky nejsou zásadního významu a nemají vliv na vědeckou úroveň předložené disertační práce. Disertant splnil požadavky, které jsou předpokladem úspěšné obhajoby disertační práce. Disertační práci Mgr. Zemka jsem prostudoval a vzhledem k tomu, že zcela jednoznačně prokázal schopnost kvalitní, samostatné a systematické vědecké práce, doporučuji předloženou disertační práci k obhajobě.

V Praze dne 29.11.2022

RNDr. Tomáš Etrych, DSc.

