

Posudek školitele na studentku DSP Organická chemie mgr. Lucii Tichotovou

Lucie Tichotová absolvovala v naší laboratoři diplomovou práci zaměřenou na zkoumání cytostatických účinků derivátů tetrazolů, která vyústila do publikace v CCCC. Vzhledem k její pracovitosti a spolehlivosti jsem jí rád nabídl místo doktoranda na základě projeveného zájmu. Přitom jsem musel vzít v úvahu fakt, že měla zájem o práci kombinující chemii s biologií s cílem rozšířit si obzor a zvýšit tak svoje budoucí uplatnění. Bylo proto nutné využít všech možností, které nabízí doktorský studijní obor Bioorganická chemie akreditovaný na FaF.

Práce doktorandky tak zahrnovala kombinaci jednodušší chemie a samostatného zvládnutí maximálního počtu biologických testů dostupných na fakultě nebo ve spolupráci s jinými pracovišti se zaměřením na testování cytostatické aktivity látek. Hlavní náplní chemické práce byly příprava nových analog přírodní antifungální látky koruskanonu A pomocí kondenzace cyklopent-4-en-1,3-dionu s aromatickými aldehydy. Tato reakce byla do té doby popsána pouze jednou v $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jako rozpouštědlo, kde poskytovala extrémně nízké výtěžky. Bez ohledu na to, že jde na první pohled o nepřiliš složitou chemii, kandidátka vypracovala reprodukovatelnou proceduru přípravy těchto látek v přítomnosti 0.3 ekv. $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ a zabývala se jejich biologickou aktivitou. I když byla naměřena antifungální aktivita v mikromolárních koncentracích, připravená analoga stejně jako antifungálně účinné deriváty koruskanonu popsané dříve kolektivem Alice Clark podléhala za podmínek biologických testů retroaldolovému štěpení. Dříve publikované závěry o vztazích struktura-aktivita se tak ukázaly jako chybné a Lucie se musela uchýlit k neplánované přípravě série *N*-substituovaných maleinimidů se stabilnější vazbou. U těchto látek byla opět zjištěna antifungální aktivita, provázená cytostatickou aktivitou, byť s poněkud jiným profilem. Za nejzajímavější látku považuji *N*-benzylmaleinimid, jehož antifungální aktivita je spíše okrajová, zato cytostatická aktivita proti rezistentním buňkám kolorektálního karcinomu HT 29 dosáhla hodnoty 600 nmol/L. Tato struktura proto bude dále studována a za zdůraznění stojí, že látka se nijak neprofilovala v Xcelligence testu prováděném na zdravých buňkách. V rámci samostatného zvládnutí biologických testů kandidátka absolvovala měsíční pobyt v laboratoři dr. Votruby na ÚOCHB AV ČR, a dále pobyt v laboratoři dr. Bartůňka na ÚMG. Ve spolupráci s doc. Nobilísem zvládla i provádění stabilitních testů. S pomocí nabytých znalostí zavedla testování xenobiotik na nádorových liniích v laboratoři prof. Melichara ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové, kde rovněž samostatně testovala i další látky připravené v laboratoři. S jejím přispěním tak vzniklo několik publikací a předpokládám, že z dosud nepublikovaných výsledků vzniknou dvě další.

Domnívám se, že v případě kandidátky splnilo doktorské studium svůj účel, neboť nabyté multidisciplinární znalosti zúročila ve svém současném zaměstnání v Centru ekologie, toxikologie a analytiky fy. VÚOS a.s., Pardubice.

Na základě výše uvedeného doporučuji její práci k obhajobě a dalšímu řízení.

V Hradci Králové 29. 3. 2011

Prof. RNDr. Milan Pour. PhD.