

## OPONENTSKÝ POSUDEK

### *doktorské dizertační práce* **„Syntéza tetrahydroakridinových inhibitorů acetylcholinesterasy“**

Autor práce: Mgr. Jan Korabečný

Pracoviště: Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Školitel: doc. RNDr. Veronika Opletalová, Ph.D., Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Oponent: Doc. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D., Ústav farmakologie, UK LF v Hradci Králové

#### **Obecná charakteristika práce:**

Předložená dizertační práce představuje komentovaný soubor 11 publikací (většinou v časopisech s impakt faktorem) se všemi náležitostmi – abstrakt, obsah, seznam vlastních publikací, úvod, cíle, komentáře/diskuse k jednotlivým článkům, závěry, seznam literatury a příložené publikované práce a sdělení autora. Celkový rozsah práce je 114 stran včetně 67 obrázků a 13 tabulek. Současně je přiloženo 11 publikací/manuskriptů u 8 z nich je předkladatel prvním autorem (7 z nich v časopise s IF).

#### **Zhodnocení dizertační práce:**

V **úvodní kapitole** se autor postupně detailně zabývá problematikou Alzheimerovi choroby a současnými možnostmi její farmakoterapie. Následně obrací pozornost na nadějně takrinové deriváty a jejich chemicko-biologické zákonitosti ve vztahu k cílovým strukturám - acetylcholinesterase a butyrylcholinesterase. Celkově je úvod zpracován velmi přehlednou a srozumitelnou formou a nabízí kvalifikovaný základ pro vlastní odbornou práci.

**Cíle práce** se podařilo formulovat jasně, jsou aktuální se směřováním na syntézu řady nových takrinových derivátů a screening jejich vlivu na AChE a BChE. Oceněna musí být zejména snaha o aplikovatelnost získaných dat ve formě posunu v testování na vyšší systémy biologické komplexity.

Následují **komentáře** k jednotlivým původním článkům, kde oceňuji přehlednou prezentaci hlavních dosažených výsledků a jejich interpretaci v kontextu s recentními poznatky. Prezentovaný objem dosažených výsledků naznačuje intenzivní výzkumnou činnost autora. Učiněné **závěry** odpovídají dosaženým výsledkům. V tomto směru byla role oponenta výrazně zjednodušena, jelikož většina prezentovaných výsledků prošla náročným revizním procesem v rámci přijetí k publikaci v časopisech s IF.

**Po formální stránce** má práce dobrou úroveň, má logické členění, je napsána přehledně, čtivě a má odpovídající grafickou a obrázkovou dokumentaci.

#### **Připomínky oponenta:**

Nijak neovlivňují kvalitu celé práce.

- Při takto rozsáhlém souboru přiložených publikací by byl velmi nápomocen seznam příloh předřazený těsně před tuto sekci s jasným stránkováním, jelikož komentáře logicky nejsou k pracím přehledovým atd, což ztěžuje orientaci v dokumentu.
- Při takto masivní publikační aktivitě autora považují za zbytečné zařazovat práce, které jsou v oponentním řízení a není u nich doklad alespoň o předběžném přijetí (Příloha č. 3. a 11). V této souvislosti bylo matoucí uvedení některých příloh v nadpisu jako zaslané k recenznímu řízení a přiložen je zjevně akceptovaný manuskript ve formě minimálně proofreadu – Příloha č. 8. a 10.

#### **Dotazy oponenta:**

- Z přiložených publikací, zejména těch „under revision“ je patrné rostoucí spektrum používaných metod a posun k *in vivo* datům typu farmakokinetiky. Můj dotaz je proto směřován k praktické aplikaci. Jak bylo formulováno v cílech i závěru práce, na základě získaných zkušeností byly vyselektovány 2 látky, ve výzkumu kterých se bude pokračovat i na komplexnějších preklinických modelech. Bohužel v závěru nebylo jasně definováno, o které látky se jedná a v záplavě publikovaných informací se mi je nepodařilo identifikovat. Mohl by proto autor přiblížit, které z nasyntetizovaných molekul jsou tedy ty pravé a proč?
- Jakým způsobem byla po syntéze molekul verifikována jejich struktura, čistota a stabilita?
- Jaký měl autor podíl na jednotlivých prezentovaných výzkumných aktivitách?

#### **Zhodnocení publikační aktivity autora:**

Předložená dizertační práce má základ v značném spektru kvalitních vědeckých článků, z nichž většina byla publikována v časopisech s IF. Ocenit lze také publikování přehledových článků na řešené téma, které svědčí o orientaci autora v dané oblasti. Nejdůležitější jsou ale prvoautorské publikace v časopisech s IF, kterých má autor dle dodaného seznamu přijatých šest. To je dokladem systematické a vysoce kvalitní vědecké práce předkladatele a s velkou rezervou to umožňuje naplnit kritéria pro úspěšnou obhajobu dizertační práce.

#### **Souhrnné hodnocení práce:**

Předložená dizertační práce jednoznačně dokazuje, že doktorand během svého studia pracoval ve zkušeném výzkumném kolektivu, zvládl potřebný rozsah metodik, od náročné syntézy cílových molekul, přes *in silico* modelování a *in vitro* a *in vivo* testování, až po vyhodnocování dat a sepisování rukopisů, jejichž publikování dokázal uhájit v časopisech s impakt faktorem. Dosažené výsledky a publikační výstupy jsou dokladem, že stanovené cíle dizertační práce byly splněny v odpovídajícím rozsahu.

#### **Závěr:**

Konstatuji, že oponovaná práce Mgr. Jana Korabečného splňuje v plném rozsahu požadavky kladené na dizertační práci. Dokládá schopnost autora samostatně úspěšně řešit složité vědecké problémy, využívat k tomu nejmodernější metody a přístupy a výsledky vhodnou

formou prezentovat. Práce má nejen hodnotu jako kvalifikační spis, ale představuje i značný vědecký přínos.

***Doporučuji proto kladné přijetí dizertační práce*** a její podstoupení k dalšímu řízení, jehož zakončením bude udělení hodnosti PhD.

V Hradci Králové dne 1.6.2012

Doc. MUDr. Stanislav Mičuda, PhD.

Ústav farmakologie

UK v Praze, LF v Hradci Králové