

Posudek bakalářské práce Patra Halaše

„Inhibitory MDR proteinů jako vhodné ligandy pro přípravu biologicky aktivních koordinačních sloučenin“

Předložená bakalářská práce Petra Halaše se zabývá možností využití inhibitorů MDR proteinů jako ligandů v komplexních sloučeninách aplikovatelných v oblasti terapie nádorových onemocnění. Na základě provedené literární rešerše následně byly připraveny tři modelové komplexní sloučeniny mědi a sedm ternárních Cu(II) komplexů, které byly charakterizovány a popsány pomocí chemické analýzy prvků, FTIR spektroskopie, případně TGA/DSC analýzou. Práce byla realizována na Katedře anorganické chemie PřF UP v Olomouci pod vedením doc. PharmDr. Jána Vanča, Ph.D.

Bakalářská práce má rozsah 64 stran a má standardní členění. V kapitole *Úvod* autor stručně představuje titulní problematiku. V kapitole *Cíle práce* potom představuje hlavní úkoly, tedy vypracování literární rešerše týkající se role MDR proteinů ve farmakoterapeutických aplikacích a možností využití inhibitorů těchto proteinů coby ligandů v komplexních sloučeninách, a přípravu a charakterizaci modelových sloučenin.

Rešeršní *Teoretická část* se zaměřuje jednak na vypracování přehledu a charakterizaci MDR proteinů a jejich významu v protinádorové terapii, jednak představuje látky, které tyto enzymy dokáží inhibovat. Závěr kapitoly by měl být vyústěním literární rešerše a věnovat se výběru ligandů pro komplexní sloučeniny připravované v rámci experimentální části práce. K literární rešerši má oponent následující dotazy a připomínky:

1. Autor představuje celou řadu MDR proteinů, chybí ovšem informace o jejich struktuře. V čem jsou si tyto proteiny ze strukturního hlediska podobné, a čím se zásadněji liší?
2. Na str. 12, v posledním odstavci, je uvedeno, že vznik rezistence je podmíněn přítomností glutathionu. Vůči čemu se buňka stává rezistentní, a jaká je podstata role glutathionu v tomto procesu?
3. Kapitola 3.5 dle názvu slibuje ozřejmit roli MDR proteinů v protinádorové léčbě. Čtenář se z kratičkého textu ovšem prakticky nic nedozví. Autor práce by tuto problematiku měl detailněji představit v rámci obhajoby.
4. Výběr vhodných inhibitorů coby ligandů byl orientován na sloučeniny obsahující karboxylovou funkční skupinu. Jaké měl autor důvody právě pro tuto volbu?

5. Na straně 22 je zmíněna skupina látek komerčně označená jako Casiopeínas. V jakém stádiu se nachází jejich výzkum, respektive klinické testování či reálné aplikace?
6. Z Kapitoly 3.8. *Výběr vhodných koligandů* bohužel nijak nevyplývají závěry pro autorovy experimentální záměry. Jaký charakter by dle něj měla celkově projevovat biologická aktivita jím vybraných systémů kov-ligand-koligand?

Experimentální část prezentuje popisy syntéz a charakterizace připravených látek vybranými fyzikálně-chemickými metodami. Připraveno bylo celkem 10 komplexních sloučenin. Referenční Cu(II) jsou relativně jednoduché sloučeniny. Byly připraveny nově nebo autor postupoval dle již publikovaných postupů? K fyzikálně-chemické charakterizaci bylo použito relativně omezené portfolio metod. Velká pozornost nicméně byla rámci diskuse výsledků věnována analýze FTIR i MS spekter. Které další metody by autor pro detailnější charakterizaci látek navrhoval využít? Byly učiněny pokusy o přípravu látek v monokrystalické podobě, případně s jakým úspěchem? Jaké jsou další plány výzkumného týmu v oblasti testování biologické aktivity připravených sloučenin?

V kapitole *Závěr* autor stručně sumarizuje dosažené výsledky. Práci posléze uzavírá rozsáhlý soubor použitých literárních zdrojů.

Na závěr lze konstatovat, že student v rámci svých možností úspěšně realizoval teoretickou i praktickou část zadaného úkolu. Práce obsahuje jen menší množství překlepů či jazykových nedostatků, a má také dobrou grafickou úroveň. Předložená bakalářská práce tedy dle mého názoru splňuje kvalitativní kritéria kladená na kvalifikační bakalářské práce na PřF UP v Olomouci, a proto ji **doporučuji** k obhajobě a navrhuji hodnocení ...

V Olomouci 21. 5. 2018

doc. RNDr. Michal Čajan, Ph.D.