

Předložená diplomová práce o rozsahu 66 stran si za hlavní cíle klade vypracování literární rešerše k problematice komplexů platiny využívaných v protinádorové terapii a derivátů hypoxantinu vykazujících biologickou aktivitu. Experimentální práce se soustředila na přípravu různě substituovaných derivátů hypoxantinu podle postupů publikovaných v literatuře a zejména pak Pt(II) komplexů různých strukturních typů s těmito organickými deriváty jako *N*-donorovými ligandy. Práce je standardně rozčleněna do pěti hlavních kapitol, tedy Úvodu, Teoretické části, Experimentální části, části Výsledky a diskuze a Závěru. Práce se odkazuje na celkem 77 převážně zahraničních knižních, časopiseckých a internetových zdrojů.

V teoretické části práce autorka jednoznačně prokázala schopnost sepsat poznatky získané při provedené literární rešerši do souvislého, srozumitelně vystavěného textu. Čtenář je postupně seznámen nejprve s platinou jako chemickým prvkem a jeho základními vlastnostmi. Stěžejní pozornost je ale věnována cisplatině jako sloučenině, která probudila zájem o komplexy platiny jako potenciální protinádorová léčiva. Čtenář se dozví zásadní informace o historii, navrženému mechanismu účinku i o pozorovaných nežádoucích účincích doprovázející podání cisplatinu. Dále v Teoretické části práce nalezneme kapitoly věnované karboplatině a oxaliplatině jako dalším generacím protinádorových léčiv a také kapitoly popisující komplexy platiny používané k léčbě pouze v některých státech (nedaplatina, lobaplatina a heptaplatina). Pozornost je věnována i komplexům platiny v různých fázích klinických testů, zmíněny jsou také *trans*-platnaté komplexy a komplexy platiny v oxidačním stavu IV. U všech sloučenin je zmíněno jednak jejich složení, použití a pozorované nežádoucí účinky. Celá část je velmi čtivá, autorka vybrala zásadní informace z každého tématu a kapitoly vhodně doplnila obrázky. Autorka tuto část vystavila logicky od historie až po výhled do budoucna protinádorových léčiv založených na komplexech platiny. K této části práce proto nemám žádné zásadní připomínky, jen bych si dovolila jeden dotaz:

- může autorka zmínit nějaké příklady *trans*-platnatých komplexů vykazujících výraznou cytotoxickou aktivitu? Byl některý z takovýchto komplexů hlouběji studován (*in vivo* testy, preklinické studie)?

Následujících pět stran Teoretické části se soustředí na purin a jeho klíčové deriváty vyskytující se v přírodě nebo používané v klinické praxi k léčbě různých nemocí. Větší pozornost je logicky věnována hypoxantinu a jeho derivátům vystupujícím jako inhibitory enzymů CDK a AGT. Tato část je stručnější, ale jednoznačně poukazuje na zajímavost derivátů hypoxantinu a dává motivaci pro jejich použití jako ligandů v Experimentální části práce.

- Není zmíněno, jestli s hypoxantinem a jeho deriváty byly již publikovány nějaké komplexy platiny?

Experimentální část podává výčet použitých chemikálií (překlep: fenylalkohol namísto fenetylalkohol), metod a popis experimentálních podmínek použitých při jednotlivých měřeních; stěžejní část je věnována popisu syntetických postupů při přípravě různých derivátů hypoxantinu a Pt(II) komplexů a výsledkům fyzikálně-chemické charakterizace. Připraveno bylo celkem 17 různě substituovaných derivátů hypoxantinu, z nichž bylo dále vybráno deset pro další syntézy komplexů platiny.

- může autorka osvětlit, proč byly vybrány pouze tyto konkrétní deriváty hypoxantinu pro další syntézy?

Celkem bylo připraveno 23 komplexů platiny různými syntetickými postupy, a to pět dichlorido, čtyři dibromido, šest diiodido a osm oxalato komplexů.

- Tabulka 2 přehledně uvádí výčet všech připravených komplexů; u některých ligandů byly ale připraveny jen některé strukturní typy: např. L1C, L6A, L6B jen oxalato komplexy, L4D naopak oxalato komplex připraven nebyl (rozpuštěnost komplexu by právě u tohoto derivátu měla být jednoznačně

vyšší). Může se autorka vyjádřit i k neúspěšným pokusům, které jsou zmíněny jen u snahy o přípravu derivátů karboplatiny.

Na dalších osmi stranách diplomové práce (část Výsledky a diskuze) je provedena diskuze výsledků fyzikálně-chemické charakterizace. Připravené látky byly důkladně charakterizovány, včetně termické analýzy, hmotnostní spektrometrie, infračervené a zejména NMR spektroskopie. Jelikož se i přes opakované pokusy různými způsoby krystalizace nepodařilo připravit monokrystal vhodný pro rentgenostrukturní analýzu, je právě NMR spektroskopie nejprůkaznější metodou o způsobu koordinace organického ligandu i o přítomnosti *cis/trans* izomerů připravených halogenido komplexů, proto se domnívám, že by si výsledky zasloužily podrobnější komentář.

- navržena je koordinace přes atom N7. Purinové deriváty se ale mohou koordinovat na platinu i přes atom N9. Může autorka srovnat z pohledu vyřešených molekulových struktur tyto dva typy koordinace u Pt(II) komplexů s koordinovaným hypoxantinem nebo jeho derivátem?

- Dichlorido komplexy se žádným syntetickým postupem nepodařilo připravit izomericky čisté; z NMR spekter lze ale přibližně určit poměr *cis/trans* izomerů; autorka by měla zhodnotit vliv reakčních podmínek na izomerické složení dichlorido komplexů.

Poslední část kapitoly Výsledky a diskuze zmiňuje provedené testy *in vitro* cytotoxicity na liniích MCF-7 a HOS u vybraných dibromido a diiodido komplexů, které ukázaly, že látky nejsou toxické do koncentrace 50 μM (v práci je překlep – chybná jednotka u hodnoty IC_{50}). Vlastní testování a vyhodnocení výsledků bylo provedeno ve spolupráci s Katedrou buněčné biologie a genetiky, bohužel chybou je, že v práci není tomuto pracovišti poděkováno.

Předložená diplomová práce je napsána velmi přehledně a srozumitelně, má velmi dobrou grafickou úpravu, práce s literárními zdroji byla důsledná a pečlivá. Autorka se téměř vyvarovala překlepů; za zmínku stojí snad jen, že v kapitolách 2.1.1 a 2.1.1.1. se opakovaně objeví téměř identické souvětí o omezeních použití cisplatinu a v tabulce 8 se koordinační posun v ^1H NMR spektru komplexu 11 objevuje u vodíku C2H, který tato látka nemá (má to být C8H).

Na závěr posudku bych ráda zdůraznila, že studentka pracovala velmi samostatně, jak v řešeršní části, tak v syntetické práci. Velkou samostatnost prokázala i při interpretaci analytických dat. Obecně z pohledu biologické aktivity byly výsledky práce negativní, nicméně je nutné zdůraznit, že všechny zadané cíle práce byly splněny. Velmi kladně hodnotím pracovní nasazení studentky, která provedla velké množství syntéz, z nichž mnohé se jí povedly vhodně optimalizovat pro dosažení kýžených výsledků. Okruh strukturních typů se v průběhu práce postupně rozšířil ze základních derivátů cisplatinu (dichlorido) a oxaliplatinu, které se ukázaly jako nevhodné pro biologické testy (rozpustnost, izomerická čistota), na diiodido, dibromido komplexy a deriváty karboplatiny. Vzhledem k tomu, že množství syntéz probíhalo více než týden (některé až měsíc), u mnohých bylo nutné reakční podmínky upravovat, celkové množství 23 připravených komplexů jednoznačně prokazuje pracovitost studentky.

Domnívám se, že výše uvedené poznámky a připomínky neubírají práci na kvalitě. Proto konstatuji, že předložená diplomová práce jednoznačně splňuje požadavky kladené na tento typ závěrečných prací, a proto ji **DOPORUČUJI** k obhajobě.

Návrh hodnocení: A

V Olomouci dne 12. května 2014

.....
Mgr. Radka Křikavová, Ph.D.
(vedoucí práce)