

OPONENTSKÝ POSUDEK HABILITAČNÍ PRÁCE

NÁZEV PRÁCE: „Účinky vybraných skupín koordinačných zlúčenín na modelové systémy niektorých významných chorôb“

AUTOR PRÁCE: PharmDr. Ján Vančo, Ph.D.

OPONENT: Doc. PharmDr. Peter Kollár, PhD.

Habilitační práce PharmDr. Jána Vanča, Ph.D., předložená v rámci jeho habilitačního řízení je napsána na celkovém počtu 401 stran, které zahrnují 63 stran hlavního textu, Seznam původních publikovaných vědeckých a odborných prací autora, a také Přílohu s kopiemi 28 publikací, komentovaných v hlavním textu.

Tematicky je práce vysoce aktuální, neboť se zabývá syntézou a fyzikálně-chemickou charakterizací a hodnocením biologických účinků (jak *in vitro*, tak *in vivo*) originálních koordinačních sloučenin jako potenciálních metaloterapeutik, které by mohly mít klinický význam v terapii řady závažných onemocnění (především nádorových, metabolických, nebo mikrobiálních). V práci jsou představené tři poměrně rozsáhlé skupiny sloučenin, konkrétně měďnaté komplexy s ligandy typu Schiffových bází a derivátů 1-azaflavonolu, dále skupina trifenylfosfin-zlatných a zlatitých komplexů s deriváty N6-benzyladeninu, a také skupina komplexů železa a ruthenia s ligandy typu Schiffových bází, resp. deriváty N6-benzyladeninu.

V teoretickém Úvodě autor podává komplexní přehled poznatků a charakteristik metaloterapeutik používaných v současné klinické praxi. Jedná se především o látky s vlivem na rovnováhu elektrolytů, gastrointestinální trakt, krevetvorbu, kardiovaskulární a muskuloskeletární systémy, a také nádorové či imunitní onemocnění. Velmi oceňuji poslední kapitolu tohoto oddílu, která informuje o nových látkách tohoto typu, zařazených do klinického hodnocení, a podává tak obraz o aktuálním stavu dané problematiky. Teoretický Úvod tedy představuje text, který je tematicky homogenní, rozsahově vyvážený a podává čtenáři dobrý přehled o soudobém využití metaloterapeutik.

V následující kapitole autor habilitační práce komentuje na 40 stranách výsledky svých publikovaných prací, které hodnotily biologické vlastnosti syntetizovaných originálních koordinačních sloučenin. Jak velkým množstvím testovaných látek (více než 30), tak i škálou použitých metodických postupů (modelové systémy chemické, biologické *in vitro* – buněčné nebo tkáňové kultury, biologické *in vivo* – použití myši a potkanů), a především rozsahem

hodnocených biologických účinků (zejména aktivita protinádorová, protizánětlivá, cytoprotektivní, antiedematózní, aj.) tato práce dokazuje vysokou komplexnost vědeckého zaměření habilitanta a jeho schopnost vnímat oblast farmaceutické a bioanorganické chemie v kontextu vývoje nového léčiva. Kvalita výsledků uvedených prací i vhodnost použitých metodik je bezpochyby doložena publikacemi v uznávaných vědeckých časopisech s vysokým IF, stejně jako vysokým citačním ohlasem těchto prací, a oponent k nim nemá žádné připomínky.

Autor v Závěru své habilitační práce konstatuje, že jeho snahou bylo představit genezi výsledků prezentovaných v uvedených publikacích, a to od vzniku záměru testování biologických aktivit, aplikace kombinace chemických a biologických metod *in vitro* až po cenné výsledky získané na modelech významných lidských chorob *in vivo*. Stručně, ale zároveň velmi jasným a srozumitelným způsobem zde formuluje závěry vyplývající z dosažených výsledků a naznačuje tak možné využití konkrétních testovaných koordinačních sloučenin v budoucnu.

Na autora habilitační práce mám následující otázky:

- 1) Na str. 51 v Tab. 6 nejsou, navzdory zmínce v textu, prezentována data pro primární kulturu lidských hepatocytů (označení buněk LH32). Bylo by možné při obhajobě habilitační práce tento sloupec s daty ukázat z důvodu zhodnocení selektivity testovaných látek na nádorové buňky?
- 2) Na str. 50 je uvedeno, že u komplexů železa se salenovými ligandy byla testována superoxiddizmutáze-podobná (*SOD-like*) aktivita. Jaký mohou, podle habilitanta, mít látky s touto aktivitou vztah k indukci apoptózy, t.j. k protinádorovému účinku?
- 3) Na str. 48 se uvádí, že pravděpodobný mechanismus účinku zlatných komplexů s deriváty 9-deazapurinu je odlišný od mechanismu působení cisplatin, neboť vykazují podstatně nižší hodnoty rezistenčního faktoru (RF). O jaký mechanismus či mechanismy by se podle názoru autora habilitační práce mohlo jednat?

Závěr oponentského posudku:

Předloženou habilitační práci autora PharmDr. Jána Vanča, Ph.D. považuji za velmi kvalitní, dokládající vysokou vědeckou úroveň a skutečně hluboké znalosti a schopnosti habilitanta v této oblasti výzkumu. Práce také prokazuje, že její autor umí prezentovat své dosažené badatelské výsledky jasnou a srozumitelnou formou. K práci nemám zásadní připomínky a **doporučuju ji k obhajobě**. Z přiložených materiálů habilitanta vyplývá, že je nejen autorem mnoha vědeckých prací publikovaných v renomovaných zahraničních časopisech, které vyvolaly vysoký citační ohlas, ale je také spoluautorem řady grantů a českých i evropských patentů a užitných vzorů. Bohatá je také autorova pedagogická činnost na vícero univerzitách.

Na základě těchto a výše uvedených skutečností doporučuji, aby po splnění všech potřebných náležitostí a po úspěšné obhajobě předložené habilitační práce byl PharmDr. Jánovi Vančovi, Ph.D. udělen titul „**docent**“ v oboru Farmaceutická chemia.

.....

V Brně dne 5. února 2016

Doc. PharmDr. Peter Kollár, Ph.D.
Ústav humánní farmakologie a toxikologie
Farmaceutická fakulta
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno