

Posudek oponenta habilitační práce

Název práce: Návrh, příprava a hodnocení derivátů pyrazinamidu jako potenciálních antimykobakteriálních sloučenin

Autor práce: PharmDr. Jan Zitzko, Ph.D.
Oponent práce: doc. PharmDr. Kamil Musílek, Ph.D.

Dr. Jan Zitzko předložil habilitační práci s tématem „Návrh, příprava a hodnocení derivátů pyrazinamidu jako potenciálních antimykobakteriálních sloučenin“. Práce je kompilátem publikovaných prací opatřených komentářem autora a vyskytuje se v ní jen minimum formálních chyb nebo překlepu.

V úvodu je diskutován současný stav znalosti o tuberkulóze, problémech rezistentních kmenů mykobakterií a kombinaci léčiv využívaných při léčbě tuberkulózy včetně vývoje nových léčiv. Značná část se věnuje možným mechanismům účinku pyrazinamidu (resp. pyrazinkarboxylové kyseliny) jako anti-tuberkulotiku první linie. Vzhledem tomu, že se jedná o práci v oboru Farmaceutická chemie, by možná bylo vhodné strukturně uvést používaná léčiva lépe než čtenáře odkazovat na přehledový článek.

Komentář k publikovaným pracím autor rozčlenil klasicky na metody syntézy cizových sloučenin, metodiku hodnocení biologické aktivity, hodnocení vztahů mezi strukturou a aktivitou připravených sloučenin a využití počítačových metod pro návrh strukturně nových molekul. V této části by možná bylo vhodné vyléni samostatnou podkapitolu „Návrh cizových struktur“ pro lepší orientaci čtenáře, ačkoli tyto informace vyplývají z textu jednotlivých dalších podkapitol. Kladně hodnotím autorovi úvahy nad metodami hodnocení biologické účinnosti připravovaných molekul, které je zásadní pro následné posouzení vztahu struktura-účinek. Velmi kladně hodnotím část o využití počítačových metod, které si autor osvojil a využil je k racionalizaci strukturně aktivních výsledků. Tato metodika také nabízí další možnosti racionálního návrhu derivátů stávajících účinných molekul, jak autor dokládá a diskutuje.

V závěru autor komentuje nejučinnější vyvinuté sloučeniny. Zejména sloučenina kombinující molekulární fragment pyrazin-2-karboxamidu a *p*-aminosalicylové kyseliny JZ-94 se zdá být vhodným kandidátem pro další výzkum z pohledu relativně vysoké účinnosti *in vitro* a relativně nízké cytotoxicity. Je zřejmé, že autor již řeší otázku možného mechanismu účinku připravovaných sloučenin ve spolupráci se zahraničním pracovištěm, které může přinést další pozitivní posun ve výzkumu. Kladně hodnotím také zapojení autora do programu OIDD (Eli Lilly) a výsledky v jeho rámci získané.

Dr. Zitzko předložil celkem 21 původních experimentálních prací, 3 přehledové práce a 1 kapitolu v monografii, kde v 19 případech je prvním nebo korespondujícím autorem. Tyto práce jsou citovány, kdy k dnešnímu datu má autor 156 citací bez autocitací a H-index 10. Dr. Zitzko je dále autorem nebo spoluautorem dalších 7 nezahrzených prací. Autor se vhodně podílel také na vedení diplomových, rigorózních a disertačních prací.

K práci mám následující dotazy:

1. Při návrhu a přípravě sloučenin jste v řadě případech využili zvýšení lipofility pro zvýšení biologické aktivity v *in vitro* podmínkách. Vzhledem k tomu je vhodné uvážovat také problematiku *in vivo* aplikace. Jaký dopad u vašich nejučinnějších molekul by tento zásah měl na podání *in vivo*, kdy v některých případech je možné anti-tuberkulotika podávat perorálně a v některých případech je nutné je podávat parenterálně? Jakých koncentrací v krvi nebo mykobakteriích by teoreticky bylo možné u vašich nejučinnějších molekul dosáhnout po *in vivo* podání v porovnání se standardy?
2. Kterou z naznačených perspektiv při výzkumu pyrazinových derivátů pro účely anti-tuberkulotické terapie v současnosti nejvíce rozvíjíte a proč?

Předložená habilitační práce je uceleným přehledem o problematice řešené autorem včetně vyvážené diskuse a závěru. Autor naznačil výsledky i perspektivy jak vědeckého, tak pedagogického působení. Předloženu práci doporučuji přijmout jako kvalitní podklad pro habilitační řízení a postoupit jí k obhajobě.

V Hradci Králové 6. 5. 2019

doc. PharmDr. Kamil Musílek, Ph.D.

Katedra chemie
Přírodovědecká fakulta
Univerzita Hradec Králové
Rokitsanského 62
500 03 Hradec Králové

Univerzita Karlova

6451

Přijato: 09.05.2019 v 10:16:10

Odbor

Č.j.: UKFaF/126870/2019

Č.dop.:

1 Přílohy: 0

Lístů:

1

Druh:

písemné

Zprac



U K F A F 1 0 0 0 9 9 2 4 3 6

