



UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Oponentský posudek na habilitační práci PharmDr. Jaroslava Roha, Ph.D.

Název práce: Příprava a studium antituberkuloticky účinných látek ze skupiny dusíkatých heterocyklů

Oponovaná práce je podána jako komentovaný soubor 12 experimentálních, jedné přehledné publikace a osmi patentů. V krátkém úvodu je popsána incidence tuberkulózy v celosvětovém měřítku, multiléková rezistence, která je doplněna tabulkou výskytu v Anglii. Zde mne napadá otázka, proč si autor vybral právě Anglii. Uvedený graf udává na jedné straně na ose y celkový počet případů a z druhé strany je uveden počet na 100 000 obyvatel, koreluje to? Ve srovnání s naší republikou, u nás nejsou čísla zdaleka tolik varovná. Lze pozorovat progres za posledních deset let u nás?

Současná terapie tuberkulózy je sumarizována do tabulky, zahrnující nejčastěji používané kombinace pro léčbu všech typů rezistence. Díky nárůstu multilékově rezistentních kmenů je výzkum nových antituberkulotik vysoce žádoucí. Proto lze tematiku této habilitační práce hodnotit jako velice významnou. Vývoji nových antituberkulotik jsou věnovány necelé čtyři stránky, což se mi zdá opravdu velmi stručné. Jsou zde probrány pouze základní struktury tzv. „drug pipeline“, čili sloučeniny v preklinických stadiích vývoje. Doufám, že se více dozvíme z habilitační přednášky dr. Roha. Komentář čítající 17 stran zahrnuje přípravu substituovaných tetrazolů, jejich selenových analogů využívaných v dalších syntézách. V obecných schématech je poněkud matoucí dosti neobvyklé citování literatury, nad reakční šipky je zvykem psát činidla a podmínky reakce. Nicméně je popsána elegantní mikrovlnná příprava 5-substituovaných tetrazolů, jakož i zajímavý přesmyk vedoucí ke vzniku [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazinových dikarbonitrilů, využívaných skupinou doc. Zimčíka pro vývoj azaftalocyaninů.

V kapitole studia vztahů mezi strukturou a antimykobakteriální aktivitou jsou probrány typy připravených sulfidů, sulfoxidů či sulfonů majících tetrazolový substituent a dinitrovaný benzylový substituent se snahou nalézt optimální strukturu a vytipovat substituenty, které pozitivně ovlivňují antimykobakteriální aktivitu. Náhrada síry v sulfidovém spojovacím článku za selen nepřinesla zlepšení, ale ani zhoršení účinku, bohužel zde není diskutována toxicita, která patrně vedla k ustoupení v pokračování v selenové studii. Naopak záměna tetrazolové části za oxadiazolový substituent vedla k velmi nadějně sérii sloučenin s *in vitro* aktivitami MIC až 0.06 μ M. U těchto sloučenin, u nichž byla zjištěna vysoká selektivita na studovaná mykobakteria, byl hledán mechanismus účinku ve spolupráci s pracovištěm doc. Katariny Mikušové (Přírodovědecká fakulta Komenského Univerzity v Bratislavě) a prof. Stewarta T. Coleho z Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne. Již samotný zájem předních odborníků z oblasti výzkumu nových antituberkulotik a společná publikace svědčí o vynikajícím úspěchu dr. Roha a jeho kolegů. Přestože se nepodařilo potvrdit dockingovými studiemi navržený předpokládaný mechanismus účinku – inhibice mykobakteriální decaprenylphosphoryl- β -D-ribose oxidase (DprE1), lze publikaci P9 v americkém časopisu J. Med. Chem. (IF 2016 = **6.259**) považovat za excelentní a navázanou spolupráci za velmi přínosnou pro celou výzkumnou skupinu prof. Hrabálka.

Studie zaměřená na 3,5-dinitrovaný fenylový substituent a jeho různé modifikace v náhradě jedné nitroskupiny za jiný elektronově akceptorní substituent, změna polohy nitroskupiny a vnesení methyly nebo methoxyskupiny u 1,3,4-oxadiazolových sulfidů potvrdila jeho klíčovou roli. Myšlenka zkrácení spojovacího můstku, nebo zcela jeho vyloučení přinesla další série s vynikajícím hodnotami

minimálních inhibičních koncentrací. Škoda, že v přehledech barevně orámovaných typů sloučenin jsou uvedeny pouze nic neříkající počty připravených látek. Mnohem přehlednější a pro čtenáře jasnější by bylo přidání konkrétních substituentů s MIC hodnotami, ne pouze alkyl/aryl, tak aby čtenář nemusel listovat v příložených souborech publikací a viděl na první pohled, který typ substituentu aktivitu ovlivnil nejvíce, který ji naopak snížil, nebo nemá na účinek vliv.

Nízká rozpustnost účinných molekul ve vodě a jejich špatná biodistribuce se stala závažným problémem pro studie *in vivo*. Je škoda, že snaha o převedení látek v rozpustné soli zatím nepřinesla publikovatelné výsledky. Jakým způsobem bude postupováno v této oblasti dál, nepomohly by jiné technologické modifikace či metody (unkapsulace, nosičové systémy, využití nanočástic apod.)? Vždyť většina nových antimykobakteriálně účinných derivátů je ve vodě nerozpustná. Jak se to řešilo při jejich testování? Dále bych se chtěla zeptat jakým způsobem je testována aktivita na latentní kmeny mykobakterií?

Závěrem si dovoluji konstatovat, že předložený spis obsahuje celou řadu vynikajících výsledků, které byly publikovány ve špičkových vědeckých časopisech, jsou chráněny patentovou ochranou a plně vyhovují pro uznání předložené práce pro habilitační řízení.

V Hradci Králové, dne 24. 11. 2017

Prof. RNDr. Jarmila Vinšová, CSc.