



Univerzita  
Pardubice  
Fakulta  
chemicko-technologická

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A TECHNOLOGIE  
doc. Ing. Aleš Imramovský, Ph.D.  
Oddělení technologie organických látek  
Studentská 573, 532 10 Pardubice  
Tel.: 466037739 E-mail: [ales.imramovsky@upce.cz](mailto:ales.imramovsky@upce.cz)

Vážený pan,

**prof. PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.**  
Předseda habilitační komise

Farmaceutická Fakulta UK  
Akademika Heyrovského 1203/8  
500 05 Hradec Králové

Pardubice, 11.4.2019

---

**Posudek habilitační práce pana PharmDr. Jana Zitka, Ph.D. „Návrh, příprava a hodnocení derivátů pyrazinamidu jako potenciálních antimykobakteriálních sloučenin“**

---

Předkládaná habilitační práce odpovídá vymezení uvedenému v platné legislativě. Je koncipována jako komentář k tematicky kompaktní řadě původních vědeckých prací, věnovaných především vývoji syntéz nových biologicky aktivních sloučenin s primárně antimykobakteriálním účinkem. Jednotlivým prvkem komentovaných prací není jen chemická modifikace pyrazinového skeletu, za účelem přípravy aktivních sloučenin s nízkou toxicitou, ale též snaha o pochopení mechanismu účinku výchozích resp. připravovaných molekul a následné využití těchto poznatků při návrhu nových molekul.

Habilitační práce představuje podrobný komentář k 25 původním vědeckým pracím, publikovaných převážně v solidních zahraničních časopisech s náročným recenzním řízením (*Molecules*, *Bioorg. Med. Chem.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *MedChemComm*, *Chem. Biol. Drug Des.*, *Ceska Slov. Farm.*, *Chemical Papers*, *Curr. Pharm. Des.*, *Expert Opin. Ther. Pat.*). Je proto evidentní, že oponent má v tomto směru usnadněnou svoji úlohu, zároveň je třeba vyzdvihnout i to, že autor habilitace je u 11 publikací prvním autorem, v 18 případech korespondujícím autorem a u většiny prací se podílel na syntéze nebo na návrhu studovaných sloučenin. Ze seznamu kvalifikačních prací je též patrné pedagogické působení PharmDr. Zitka jako školitele, či školitele specialisty diplomových, rigorózních případně disertačních prací.

Vlastní komentář prací je sepsán na 76 stranách číslovaného textu a je opatřen přehledem publikovaných vědeckých prací, kvalifikačních prací, patentové přihlášky a seznamem ostatní použité literatury. Za vlastním komentářem jsou jako přílohy připojeny jednotlivé separáty publikovaných prací. Text habilitační práce se ve svém úvodu věnuje obecnému popisu

tuberkulózy, epidemiologické situaci ve světě a v České Republice a otevírá problematiku mykobakteriální resistance. Následně se věnuje popisu léčby tuberkulózy a možnostem vývoje nových antituberkulotik. V závěru úvodní pasáže autor věcně sumarizuje vývoj pohledu na mechanismus účinku pyrazinamidu a přehledně popisuje jednotlivé studie popisující návrhy mechanismů.

V komentáři k publikovaným pracím se autor obecně zaměřuje na problematiku syntetických modifikací molekuly pyrazinamidu, biologické hodnocení připravených derivátů a detailněji se věnuje popisu vztahů mezi strukturou a biologickým účinkem. Samostatnou část komentářů tvoří návrh léčiv s využitím počítačových metod, kde jsou popisovány potenciální cíle pro deriváty pyrazinu.

Z celé práce, stejně tak z příložených publikací je zřejmé, že PhamDr. Jan Zitko, Ph.D. vhodně navázal a výrazným způsobem rozšířil oblast týkající se výzkumu syntetických derivátů pyrazinamidu na Katedře farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy Faf UK. Ve své práci se nezaměřoval jen na syntézu nových sloučenin, ale zaměřil se též na pochopení vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou, na studium současné literatury týkající se mechanismu účinku, využití výpočetní techniky pro návrh nových potenciálních mechanismů účinku studovaných molekul. Všechny tyto znalosti je schopen kombinovat s cílem navrhnout originální organické molekuly s významnou antimykobakteriální aktivitou a pokud možno nízkou buněčnou toxicitou. Pozitivně bych vyzdvihl i schopnost kritického myšlení autora, nejen k publikovaným pracím, ale retrospektivně i ke své vlastní práci. Zároveň je schopen z těchto pohledů vyvodit důsledky pro svou práci budoucí.

Text práce má kvalitní úroveň, čtenář si jeho studiem může učinit reálnou představu o náročnosti provedených syntéz, identifikaci produktů i o způsobech hodnocení jejich biologických vlastností. Zároveň se čtenář má možnost dozvědět zajímavé informace týkající se potenciálního mechanismu účinku některých studovaných molekul a také seznámit se s moderními přístupy k návrhu molekul využívanými v moderní farmaceutické chemii.

V textu práce se vyskytují drobné formální nedostatky, které však nesnižují věcnou kvalitu práce. Jedná se o překlepy v citaci literatury, uvedení některých zkratk před jejich definicí, či jejich vypuštění ze seznamu zkratk, používání různých zkratk se stejným významem, překlepy v názvech sloučenin či nejednotnost v názvech enzymů.

K diskuzi při vlastním habilitačním řízení si dovoluji formulovat následující poznámky-dotazy:

- Některé z navrhovaných mechanismů účinku z kapitoly „1.3 Mechanismus účinku PZA“ jsou navrhovány pro samotný PZA, některé naopak pro POA. Zajímá by mne názor autora, jestli je nutné uvolnění POA z derivátů PZA, případně jeho esterů



(publikace P16), aby docházelo k potřebnému biologickému efektu. Daly by se k tomu využít i některé další funkční deriváty karboxylových kyselin, které v organismu poskytnou POA (např. směsné anhydridy atd.)?

- Je známo porovnání návrhu mechanismu PZA jako primárního amidu ve srovnání s amidy sekundárními např. s využitím molekulárního dockingu, případně experimentálních metod?
- Na straně 44 vysvětluje autor široké spektrum biologických aktivit podobnosti studovaných látek se salicylanilidy. Předpokládám, že se jedná o strukturní podobnost látek, zajímavé by však bylo porovnání z hlediska mechanismu, který je u salicylanilidů popisován jako „protonoforový“. Je možné přímé porovnání biologické aktivity připravených derivátů PZA s konkrétním salicylanilidem? (pravděpodobně se bude jednat o různé metodiky testování)

Z výše uvedených skutečností je evidentní, že PharmDr. Jan Zitko, Ph.D. je již výraznou osobností, které se daří tvůrčím způsobem integrovat svoji vědecko-výzkumnou činnost, prováděnou na velice solidní úrovni s pedagogickými aktivitami. Jedná se o systematického a cílevědomého vysokoškolského učitele, který je úspěšným pokračovatelem v rozvoji svého oboru a proto **d o p o r u ě j i jeho habilitační práci přijmout k dalšímu řízení** v oboru Farmaceutická chemie.

Pardubice 11.4.2019

doc. Ing. Aleš Imramovský, Ph.D.

