

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Školiace pracovisko

Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Doktorský študijný program

Farmaceutická chemie

**Kandidát**

**PharmDr. Martin Juhás**

Školiteľ

doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.

Konzultant

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

**Názov dizertačnej práce**

**Príprava derivátov pyrazínamidu ako potenciálnych antiinfektív. (Štúdium vzťahov medzi chemickou štruktúrou a biologickou aktivitou)**

Rezistencia na antimikrobiálne látky sa považuje za jednu z najväčších hrozieb 21. storočia. Do pandémie COVID-19 bola tuberkulóza (TB) najsmrteľnejším infekčným ochorením a každý rok bola zodpovedná za približne jeden a pol milióna úmrtí. Rezistencia je u TB veľmi častá. Táto práca sa preto zaoberá výskumom nových potenciálnych antimikrobiálnych látok so zvláštnym zameraním na aktivitu proti *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), hlavnému pôvodcovi TB.

Úvod práce stručne popisuje súčasný stav výskumu derivátov pyrazínamidu, ktorý slúžil ako predloková štruktúra pripravených látok a prináša základný prehľad o moderných počítačových metódach používaných v dizajne liečiv. Nasleduje komentár, ktorý prináša súhrn použitých chemických a biologických metód, a získaných vzťahov štruktúry a účinku v predkladaných prácach.

Všetky pripravené deriváty boli testované na štandardných mykobakteriálnych, ale aj bakteriálnych a fungálnych kmeňoch klinického významu zahrňujúcich niektoré rezistentné kmene. Najaktívnejšie zlúčeniny dosiahli MIC = 1,95–3.13 µg/ml (proti Mtb), čo pokladáme za vhodný štartovací bod pre ďalšie štruktúrne obmeny, niektoré zatiaľ nepublikované výsledky sú tiež súčasťou tohto komentára. Aktivita najatraktívnejších látok bola skúmaná aj na bakteriálnych a mykobakteriálnych klinických izolátoch či *in vivo* na myšom modeli TB. Z hľadiska toxicity sa jednalo o netoxické, či mierne toxické zlúčeniny s dobrou selektivitou. Pri riešení práce bola použitá široká paleta experimentálnych aj počítačových metód, ktoré pomohli pri štúdiu možného mechanizmu účinku. Výsledky popisované v komentovaných publikáciách tak prinášajú cenné poznatky o nových potenciálnych antimikrobiálnych liečivách.