



POSUDEK OPONENTA DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor práce: Mgr. Václav Pflégr

Název práce: Syntéza a hodnocení potenciálních antimikrobních léčiv

Školitel: doc. PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D.

Oponent: doc. RNDr. Lucie Brulíková, Ph.D. (PřF UP Olomouc)

Kontaktní email oponenta: lucie.brulikova@upol.cz

Předložená disertační práce je zaměřena na vývoj nových antimykobakteriálních látek, přičemž hlavní těžiště práce spočívá v syntéze nových analog isoniazidu. Téma z oblasti medicínální chemie je vzhledem k narůstající rezistenci k antimikrobiálním látkám vysoce aktuální a významně přispívá k vědeckému pokroku v oblasti vývoje nových účinných sloučenin s antimikrobiálními účinky.

Předkládaná práce má 97 stran a je rozdělena do 10-ti základních sekcí. V teoretické části autor podává základní přehled informací k zadanému tématu, popisuje známá antituberkulotika a jejich mechanismus účinku. Uvedené citace jsou do značné míry recentní a uvádí nejvýznamnější zahraniční publikace, které se bezprostředně vztahují k řešenému tématu. V této části mi jen není zcela jasná logika zvolených kapitol. Např. kapitola popisující inhibitory enzymu DprE1 dle mého názoru do celkového konceptu úplně nezapadá. V další části textu autor stanovuje cíle disertační práce.

Základ předložené disertační práce je tvořen souborem čtyř významných publikací s komentáři, které jsou rozděleny do pěti podkapitol odrážejících jednotlivé články doplněné *in silico* predikcí. Po vědecké stránce nemám k práci žádné zásadní výtky, články byly hodnoceny standardním recenzním řízením v daných časopisech, úloha oponenta je v tedy této oblasti poměrně jednoduchá. Nicméně bych doporučila poskytnout formou elektronické přílohy i samotná NMR spektra, tak jak je v současnosti zvykem při zveřejňování originálních výsledků z oblasti organické syntézy. Nenašla jsem je ani v přílohách jednotlivých článků.

Ačkoliv nemám sebemenší pochyby, že autor odvedl úctyhodné množství práce, jejich kompilace do výsledné podoby formou komentářů by si zasloužila větší pozornost. Na úvod kapitoly 7 bych ocenila jasnější nastínění popisovaných výsledků s odkazem na jednotlivé články vztahující se k disertaci. Možná by pro snadnější orientaci v dalším textu pomohl i jednoduchý grafický přehled popisovaných výsledků.



V kapitolách věnovaných jednotlivým pracím by pomohlo hned na úvod zmínit o jaký článek se jedná. Např. kapitola 7.1 komentující výsledky z článku EJMC 2021 cituje tento článek jako citaci 140 až o tři strany dále. U kapitoly 7.5 mohl autor přesně specifikovat na syntéze jakých peptidových nosičů se podílel a více popsat jejich syntézu, která není detailně diskutována ani v příloženém článku.

Dále uvádím některá formální pochybení, která však nesnižují kvalitu předložené práce.

- Na konci řádků by se neměly objevovat předložky a spojky.
- První odstavec v kapitole by neměl mít odsazení.
- Str. 21 – citace v první větě má jiný formát než ostatní.
- Str. 22 – citace 2 v prvním odstavci.
- Kvalita některých obrázků by mohla být lepší – např. obr. 24, 33.
- V některých případech jsou uvedené struktury disproporční (např. obr. 20 a 21 na str. 35).
- Struktury v teoretické části mají tučně vyznačené heteroatomy na rozdíl od diskusní části.
- Jiný styl písma v nadpisech a textu na mě nepůsobí graficky nejlépe.
- Některé obrázky by bylo vhodnější uvést jako schémata.

Dotazy do diskuse:

1. Z jakého důvodu byla do teoretické části zařazena kapitola popisující inhibitory DprE1? Proč ne jiný významný enzym?
2. Na straně 50 uvádíte, že isoniazid je základním léčivem proti TBC, s unikátním „multitarget“ mechanismem účinku. Z tohoto tvrzení vyplývá, že je to velmi výhodná vlastnost. Nemůže tato „schopnost“ souviset i s vysokou hepatotoxicitou? Jaký je Váš názor?
3. Můžete prosím více rozvést tvrzení: „Očekávali jsme, že funkčnost těchto nově navržených derivátů by nemusela být podmíněna právě enzymatickou aktivací katalázou-peroxidázou KatG.“?
4. Na str. 53 uvádíte, že HOBt byl použit jako katalyzátor. Je to správné tvrzení? Jaký je mechanismus této reakce?
5. Máte nějaké vysvětlení, proč právě derivát **P2u** (str. 58) nevykazuje aktivitu jako jemu podobné látky?
6. Na str. 60 uvádíte, že sloučeniny **P3i**, **P3j**, **P3k**, **P3l** se rozkládaly při kontaktu se silikagelem. Identifikovali jste některé z těchto rozkladných produktů?



Kromě čtyř diskutovaných prací (z nichž je Václav Pflégr třikrát prvním autorem) je student spoluautorem dalších pěti vědeckých publikací v časopisech s často vysokým IF. Tyto výstupy jednoznačně odrážejí vysokou pracovní morálku a jsou důkazem kvalitní vědecké práce.

Domnívám se, že autor nade vše pochybnost prokázal schopnost systematicky a týmově pracovat na komplexních multidisciplinárních projektech. Přes výše uvedené připomínky hodnotím disertační práci jako nadprůměrnou. Předložená disertační práce splňuje dle mého názoru požadavky standardně kladené na tento typ prací, po úspěšné obhajobě ji **doporučuji** jako podklad k udělení titulu Ph.D.

V Olomouci dne 20. 6. 2023

doc. RNDr. Lucie Brulíková, Ph.D.

.....
podpis