



**CHARLES UNIVERSITY**  
Faculty of Pharmacy  
in Hradec Králové

Posudek na disertační práci

Název práce: **Syntéza a hodnocení potenciálních antimikrobních léčiv**

Autor: **Mgr. Václav Pflégr**, Katedra organické a bioorganické chemie,  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Oponent: **prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.**, Farmaceutická fakulta  
v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Mgr. Václav Pflégr předložil disertační práci charakteru komentáře publikovaných článků v doktorském studijním programu Bioorganická chemie. Práce je členěná do 10 kapitol, má 97 stran, je opatřena seznamem obrázků, tabulek a zkratk. Rovněž obsáhlý je seznam bibliografických citací (celkem 176 odkazů).

V první části díla (kapitoly 1 až 5) se autor věnuje současnému stavu poznání v zadaném tématu, tj. základním údajům o tuberkulóze, a zejména antituberkulotikům. Speciální pozornost věnuje přímým inhibitorům InhA a inhibitorům DprE1 (s. 16-47).

V kapitole 6 autor v několika bodech nastínil hlavní cíle disertační práce: syntéza a antimikrobní hodnocení nových inhibitorů InhA odvozených od isoniazidu.

V kapitole 7, na stránkách 50 až 72 následují komentáře dosažených výsledků popisovaných v jednotlivých publikacích.

V kapitole 8 Závěr autor sumarizuje výsledky provedených experimentů. Mgr. Václavu Pflégrovi se podařilo připravit několik antituberkuloticky aktivních sérií analogů funkčních derivátů kyseliny (*E*)-2-(2-isonikotinoylhydrazinyliden)propanové. Dále připravil zajímavé peptidové nosiče pro sloučeniny odvozené od PAS.

Od strany 75 autor uvádí seznam svých publikací a prezentací. Devět publikací, z toho u čtyř je hlavním autorem, a celkem 24 konferenčních příspěvků svědčí nejen o velkém objemu vykonané práce, ale zároveň vzhledem k renomé časopisů, ve kterých jsou články otištěny, i o velmi dobré kvalitě odvedené práce. Ze scientometrického pohledu se jedná o 1. až 3. kvartil. Vyzdvihnout musím práci otištěnou v Eur J Med Chem, IF = 7, AIS Q1. z r. 2021

Disertační práce je zakončena vzorně zpracovaným seznamem použité literatury. Protokol o kontrole originality disertační práce jsem neměl k dispozici, takže originalitu, resp. míru plagiátorství nemohu hodnotit, protože jsem v SISu nebyl zaveden jako posuzovatel práce. Vzhledem k tomu, že se jedná o komentář již publikovaných výsledků, které prošly

náročným recenzním procesem, a tento recenzní proces se týká konkrétně i časopisu Pharmaceuticals vydavatelství MDPI, je moje oponentská role poněkud zjednodušena. K předložené práci mám tyto dotazy a připomínky, které však nikterak nesnižují vysokou kvalitu práce:

- v disertační práci jsem našel jen velmi málo formálních nedostatků, týkala se vesměs nesprávné interpunkce či nevhodných formulací (např. „skrze“ namísto pomocí). Musím zmínit určitou nejednotnost, některé obrázky jsou zkopírovány z původních zdrojů a popisky jsou tedy v angličtině, jiné obrázky jsou v češtině. Nicméně oba případy jsou správně ocitovány. Dále mám připomínku k přílohám publikovaných prací. Zřejmě z důvodu úspory papíru bylo zvoleno malé měřítko, nevhodné pro delší četbu, zejména některé obrázky a schémata jsem musel studovat raději v elektronické podobě.
- Na s. 16 autor zmiňuje některé příčiny vzniku tuberkulózy, mj. iatrogenní imunosupresi. Může autor uvést příklad konkrétních léčiv? Jedná se o moderní a dnes široce používanou skupinu léčiv, která se tímto rizikem vyznačuje.
- Obr. 7 zmiňuje PAS, v dalším textu autor již toto velmi staré antituberkulotikum pomíjí zcela, ačkoli výzkumně se derivátům PAS věnoval např. na své stáži v Maďarsku. Jaký má PAS mechanismus účinku a jaké je využití, postavení tohoto léčiva ve světě v léčbě tuberkulózy?
- Na s. 36 (na posledním místě kapitoly jako „ostatní léčiva“) autor zmiňuje PZA, popisuje jeden mechanismus účinku PZA, literární odkazy jsou již staršího data. Jaké jsou další mechanismy účinku PZA, které byly nedávno popsány?
- Ke kapitole 7 – Komentáře – se nabízí otázka, zda lze u INH a Vámi připravených sloučenin očekávat stejný mechanismus účinku (píšete o „logicky aplikované modifikaci známých léčiv“).
- Dotaz na prostorové uspořádání INHA a jejích derivátů, byla Vámi proklamovaná *E*-konfigurace experimentálně potvrzena (sloučeniny v tab. 2, 3 a 4), nebo jste si vystačili s tvrzením práce pocházející z r. 1977? Píšete, že tyto izomery jsou termodynamicky stabilnější, nicméně v originální práci o termodynamice není zmínka.
- Na straně 51 píšete o substituci halogenem „z důvodu zvýšení lipofility“. Jaký další efekt přináší zavádění halogenů do struktury léčiv na aromatickém jádře? V této souvislosti mám ještě dotaz, jaká motivace Vás vedla k zavádění jódu do sloučenin, např. s. 55 a sloučenina **P1t**.
- Zda sloučenina **G** na s. 56 (obsahující alkylaminový fragment) odpovídá Lipinskému pravidlu?
- Jaký má význam zavádění atomu síry do antimikrobních sloučenin – s. 61, tab. 4, sloučeniny **P3r**, **P3s**. V dalším textu jsem se pak dozvěděl o špatné rozpustnosti připravených sirných sloučenin. Jak lze těmto problémům předcházet?
- Oceňuji pokus o *in silico* predikce, nicméně moderní vývoj léčiv se již neobejde bez využívání dalších metod CADD. Zkoušeli jste nějaké podobné metody, např.

docking? Používají tyto metody vaši maďarští kolegové při studiu peptidových drug delivery systémů?

Protože jsem měl možnost hodnotit hned několik kvalifikačních prací z Katedry organické a bioorganické chemie, mohu srovnávat a konstatovat, že v případě předložené disertační práce došlo k dalšímu významnému pozitivnímu kvalitativnímu posunu ve vědecké práci.

Disertační práce Mgr. Václava Pflégra úspěšně řeší **aktuální problematiku** – vývoj nových antituberkuloticky aktivních léčiv. Předložená práce **splňuje po formální i obsahové stránce všechny požadavky** na tento typ kvalifikační práce kladené. Zadané cíle byly splněny beze zbytku, **zvolené metody jsou v souladu se stavem poznání v oboru bioorganická chemie**. Publikované práce popisují **originální sloučeniny**, u některých z nich byla zjištěna vysoká antimikrobní aktivita srovnatelná s používanými standardy. Autor prokázal schopnost samostatného vědeckého myšlení a publikování dosažených výsledků v renomovaných časopisech. Práce je **významným příspěvkem pro další rozvoj oboru**.

Disertační práci hodnotím výsledkem „**prospěl**“. Zároveň doporučuji předloženou disertační práci přijmout k obhajobě a po úspěšné obhajobě práce Mgr. Václavu Pflégrovi **udělit** vědeckou hodnost Ph.D.

V Hradci Králové 13. června 2023

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

<https://portal.faf.cuni.cz/Profile/Dolezal-Martin/>