

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Evy Petrlíkové : **Protituberkulózní látky a jejich další antimikrobiální účinky.**

Předložená disertační práce je velmi rozsáhlá. Úvodní část – přehled literatury zaujímá několik desítek stránek a cíle práce jsou tak náročné, že představují usilovnou práci několika let a velmi dobrou organizační schopnost, píli, velkou časovou náročnost. Experimentální část tvoří publikace, již vydané anebo akceptované.

Diskuse a výsledky jsou uvedeny v rámci jednotlivých publikací. Ale prospělo by zhodnocení výsledků, jejich významnost pro další práci, poučení z tak velkého úseku práce pro „strategii“ dalšího výzkumu. I negativní výsledky mají velkou hodnotu.

Budu hodnotit převážně úvodní část a obecný význam této náročné práce. Vlastní syntézy byly publikovány, prošly náročným oponentským řízením redakcí a navíc nejsem organický chemik pro posouzení syntetické postupů. Drobné formální chyby nekomentuji.

Úvodní část je složitě uspořádána, je presentováno a doloženo mnoho informací; obrázky i grafy jsou velmi početné, citovaná literatura je velmi rozsáhlá. Znova zdůrazňuji, že to musela být velmi náročná práce pilné doktorandky, možná, že ne úplně nezbytná pro její syntetickou práci. Uplatní se jako souborný referát, ale po velmi pečlivém uvážení rozsahu a uspořádání jednotlivých kapitol.

Podněty k diskusi a dotazy:

- Uvádíte počty cizinců různé národnosti, kteří pracují v ČR a mají diagnostikovanou tuberkulózu. Uvedená čísla nejsou v %. Jak velké by to bylo číslo vztažené na jejich počet v ČR?
- V úvodu jste vyjmenovala potenciální cíle účinku antituberkulotik; bylo by velmi užitečné vyzdvihnout, které z nich mají zásadní význam (pokud se to ví) a které jsou v centru současné pozornosti vědců. Je určitě nad rámec Vaší práce popis a obecný význam těchto cílů, ale velmi přispívá k pochopení mechanismu účinku (kde je znám).
- Mykolové kyseliny jsou součástí komplexu mAGP. Jak významná je inhibice jejich syntézy (event. jaký je mechanismus inhibice) v porovnání s dalšími dvěma součástmi tohoto komplexu.
- Není mně jasný příspěvek mikrosomálních monooxygenas P450 k biologickém osudu antimykotik v mykobakteriích.
- Neovlivňují inhibitory respiračního řetězce mykobakterií dýchací řetězec a syntézu ATP normální buňky organismu? (např. R207910, který je v 2 fázi klinického zkoušení). Byly

publikovány výsledky např. z *in vitro* pokusů na linii lidských buněk?

Obdobná otázka i k inhibitorům jednotlivých fází přenosu genetické informace a proteosyntézy.

- Bylo by možné uvažovat o nějaké Vaší (plus Vašich spolupracovníků) sloučenině, která by prošla první fází klinického zkoušení a bylo by možné v budoucnosti uvažovat o jejím využití, alespoň jako vůdčí struktury?
- Jsou ve světě některá *nová* antituberkotika, která jsou úspěšně klinicky využita?

Předloženou disertační práci hodnotím jako velmi kvalitní a doporučuji ji k obhajobě.

Prof. RNDr. Eva Kvasničková CSc.

Katedra biochemických věd FaF UK

-