

Oponentský posudek doktorské disertační práce

**„DESIGN AND SYNTHESIS OF NEW COMPOUNDS ACTIVE ESPECIALLY AGAINST MULTIDRUG RESISTANT MYCOBACTERIAL STRAINS“**

Autor disertace:

Martin Krátký

Oponent:

Doc. Ing. Stanislav Rádl, CSc.

---

Disertační práce Martina Krátkého „DESIGN AND SYNTHESIS OF NEW COMPOUNDS ACTIVE ESPECIALLY AGAINST MULTIDRUG RESISTANT MYCOBACTERIAL STRAINS“ je do jisté míry pokračováním mnohaleté snahy FaF UK o nalezení účinného potenciálně využitelného antituberkulotika. I když to z názvu není zřejmé, jedná se opět o látky ze skupiny silicylanilidů.

Po krátkém úvodu následují cíle práce, které nejsou dle mého názoru nešťastněji voleny. Součástí každé práce musí být uvedení do problematiky, ale dávat si u disertační práce za cíl něco takového je dle mého názoru nedorozumění. Z věcného pohledu mohou být relevantním cílem pouze poslední dva body.

V následující dobře zpracované teoretické části je poměrně široce diskutována podstata a rozšíření tuberkulózy a zejména problematika její léčby. U léčiv ze skupiny fluorochinolonů je uveden i gatifloxacin, který je již pro systémové použití zakázán a byl stažen z trhu. V části 3.2.1 „Searching for new drugs against multidrug-resistant tuberculosis“ jsou shrnuta i potenciální léčiva, která jsou v současné době v preklinickém nebo již v klinickém vývoji. Pro zaměření práce by mohla být zvláště přínosná část založená na kapitole 2 Přílohy I, zvláště části 3 „Novel Drug Targets“.

Po přečtení toho nadějného odstavce jsem doufal, že bude následovat výběr nějaké nadějně skupiny založený na vybraném novějším terapeutickém „targetu“. Bohužel tomu tak nebylo a disertant se držel tradičního schématu obměny struktury silicylanilidů, který pouze doplnil výsledky screeningu některých látek na inhibici dvou enzymatických systémů – isocitrát lyasy a methionin aminopeptidasy. V žádném případě nechci vyvolat dojem, že obměna uvedeného skeletu nemůže vést k použitelným léčivům, nevýhod tohoto přístupu je ale několik. Přes značnou snahu a testování jistě několika stovek látek s touto strukturou se pokud je mi známo dosud nepodařilo žádnou z látek dovést do pokročilé preklinické fáze a tím prokázat skutečnou „drugabilitu“ těchto látek. Nevýhodou je i to, že není znám mechanismus účinku těchto látek tak dobře, aby mohla být navržena, vyvinuta a validována příslušné screeningové metoda.

K části popisující vlastní jádro disertační práce nemám závažnější připomínky. Bylo syntetizováno několik sérií látek, většinou již publikovaných s odkazem na přiložené kopie článků. Vzhledem k jednoduchosti struktur by se mne jevil jako optimální syntetizovat látky pomocí kombinatoriální chemie. To by ale vyžadovalo mít vhodný „high-throughput screening“ na vhodný a validovaný „target“.

V experimentální části je popsána pouze syntéza 4-trifluormethylsulfonátů substituovaných salicylanilidů, které jsou také řádně ocharakterizovány. Dále je diskutována poměrně podrobně skupina odpovídajících pyrazinoátů, tentokrát ale bez jejich fyzikálně-chemické charakterizace. Výsledky antibakteriální, antifungální a hlavně antimykobakteriální aktivity proti vybraným kmenům jsou pak sumarizovány v několika tabulkách.

Experimentální část je bohužel pojata dle mého názoru příliš široce a zahrnuje všehočtu skutečně popisující experimentální provedení práce, ale i výsledky, které bývají obvykle shrnuty v části Výsledky a diskuse. Zcela nevhodné je v této části číslování látek, kde disertant přiřadil stejná čísla jak 4-trifluormethylsulfonátům, tak odpovídajícím pyrazinoatům – u jednotné práce by to tak být dle mého názoru nemělo. Jiné látky uváděné v průběhu celé práce nejsou pak číslovány vůbec.

V části popisující publikované články není zřejmý podíl autora disertace. Chemicky je syntéza studovaných látek velmi jednoduchá, jediným z chemického hlediska opravdu zajímavým aspektem je přesmyk vedoucí k „diamidům“, opět ale není zřejmý podíl autora disertace.

Odkazy na literaturu jsou zpracovány velmi pečlivě, důsledně je používáno zkratk užívaných v *Chem. Abstr.* Hlavní publikace kde je disertant spoluautorem jsou uvedeny jako plné texty ve formě příloh.

Po odborné stránce působí práce celkem vyrovnaně a jako celek je dobrá. Chybí mi již zmiňované odlišení Experimentální části a Výsledků a diskuse. Až na již zmíněné nedostatky autor nepodcenil formální stránku práce a počet překlepů a ostatních formálních prohřešků je na rozsah práce velmi nízký. I když se domnívám, že rodilý mluvčí by našel drobné nedostatky, oceňuji fakt, že se disertant rozhodl práci napsat v jazyce anglickém.

Vysoce hodnotím některé publikační výstupy disertanta, hlavně přehledné články (kapitoly) z nichž je zřejmé, že skupina prof. Vinšové je v daném oboru teoreticky velice dobře orientována. Z toho faktu plyne moje nadějně očekávání, že budoucí zaměření skupiny bude založeno na v současné době neoddiskutovatelně hlavním proudu výzkumu nových léčiv, kde je v první fázi prováděn screening velkého množství látek s využitím validovaného targetu, jsou vybrány příslušné „hity“, z nichž je potom vyselektováno několik „lead“ struktur k dalšímu vývoji.

Celkově je předkládaná práce svým zpracováním na velmi dobré úrovni, stejně jako většina formálních aspektů práce. Vzhledem k řadě pěkných přehledných článků zaměřených na současné trendy výzkumu antituberkulotik, kde je disertant spoluautorem bych očekával také změnu v zaměření výzkumu antituberkulotik ve skupině prof. Vinšové FaF UK.

### **Závěr:**

Disertant předkládanou původní práci přispěl k rozšíření poznatků daného vědního oboru. Na závěr konstatuji, že předkládaná práce splňuje všechny požadavky kladené na disertační práci.

Proto **doporučuji**, aby byla disertační práce Martina Krátkého s kladným hodnocením postoupena k dalšímu řízení.

Doc. Ing. Stanislav Rádl, CSc.

V Praze 1.1.2012