



UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Oponentský posudek na habilitační práci RNDr. Lucie Brulíkové, Ph.D.

Autor: RNDr. Lucie Brulíková, Ph.D.

Název: Development of novel antituberculosis agents

Předložená habilitační práce Dr. Brulíkové pojednává o výzkumu a vývoji potenciálních antituberkulotik ve skupině autorky v posledních 4 letech. Práce se opírá o 7 publikací v zahraničních časopisech s impaktním faktorem, z nichž 3 byly publikovány v předním medicíně-chemickém časopise *European Journal of Medicinal Chemistry*. Práce je navíc doplněna množstvím zajímavých a zatím nepublikovaných dat, která prokazují, že autorka a jí vedený tým směřují k dalším hodnotným výsledkům.

Vlastní výsledky habilitantka rozdělila do třech částí: inhibitory mykobakteriální ATP syntázy, inhibitory mykobakteriální metalopeptidázy Zmp1 a konečně fenotypového screeningu různých strukturních typů potenciálních antituberkulotik. V první části se tým autorky věnoval především syntéze a studiu squaramidovým inhibitorům mykobakteriální ATP syntázy, konkrétně studii mezi strukturou a účinkem u dříve publikované sloučeniny s výbornou antituberkulotickou účinností. Bohužel, tato část výzkumu habilitantky ještě nebyla publikována, neprošla tedy ještě recenzním řízením, které by mohlo odhalit případné nedostatky. Nicméně z obsahu zmíněné kapitoly jasně vyplývá, že byly získány velmi kvalitní a hodnotné výsledky.

K této části práce mám následující dotazy a připomínky:

1. Když jsem zběžně prolétl práci Tantry et al. *JMC* 2017, 60, 1379–1399, zdálo se mi, že ve Vaší práci jste dospěli k velmi podobným výsledkům a závěrům – ať už co se týká mechanismu účinku či struktury nejúčinnějších látek a dalších dílčích poznatků. V čem spatřujete hlavní přínos této části Vaší práce ve srovnání s ostatními publikovanými výsledky?
2. Zkoušeli jste experimentálně ověřit stabilitu látek obecného vzorce 56, které v současné době vyvíjíte? Není přítomná amidová vazba příliš náchylná k hydrolýze? To by mohlo významně omezit možné využití a další vývoj tohoto typu látek.

Druhá část habilitační práce shrnuje práci na vývoji Zmp1 inhibitorů. Vývoj a především biologické hodnocení těchto látek je na rozdíl od ostatních směrů podstatně komplikovanější, nejedná se totiž o látky, které by přímo zasahovaly vitální funkce mykobakterií, ale o látky ovlivňující děje umožňující přežívání mykobakterií v makrofázích. Prokázání účinnosti je tak u těchto látek daleko složitější a časově i metodicky náročnější. Vývoj Zmp1 inhibitorů habilitantka zaměřila na sloučeniny kombinující thiazolidindionový a hydroxamátový fragment a dále jejich pyrrolová a indolová analoga. Habilitantka kriticky zhodnotila současný stav poznání a označila některé nepříliš spolehlivé publikační výstupy týkající se vývoje Zmp1 inhibitorů. V rámci své skupiny dokázala vyvinout některé nadějně látky a prokázat jejich inhibiční potenciál vůči molekulárnímu cíli Zmp1 a především účinnost proti intracelulárně lokalizovaným mykobakteriím, tedy jedinou relevantní účinnost u Zmp1 inhibitorů.

Nejnovější výsledky s indolovými a pyrrolovými hydroxamáty pak otevírají další cesty vývoje těchto potenciálních antituberkulotik. K této části mám jeden dotaz či spíše podnět do diskuse.

3. Jak sama habilitantka několikrát zmiňuje, thiazolidindionový cyklus je zahrnován mezi tzn. PAINS fragmenty/sloučeniny. Jaký je názor habilitantky na tento systém a jak s doporučeními týkajícími se PAINS nakládala při vývoji jejích látek?

Třetí část habilitační práce se věnuje syntéze a fenotypovému screeningu několika strukturních typů sloučenin obsahující thiazolidindionový či pyrimidinový motiv. Bohužel, u prakticky žádné sloučeniny nebyla nalezena dobrá účinnost proti mykobakteriím, ale další biologické studie odhalily velmi dobrou účinnost některých látek proti bakterii *Pseudomonas aeruginosa*, což je zajímavým příslibem do dalších studií. K této části mám následující dva dotazy:

4. Druhý odstavec na straně 51 naznačuje, že potenciální mutagenita a genotoxicita nitroskupin ve sloučenině není pro mykobakterie problém. Tyto problémy ale mykobakterii z mého pohledu vůbec nezajímají, to zajímá pacienta, který se danou sloučeninou léčí. Jak to tedy je s nitrolátkami jako potenciálními antituberkulotiky a vztahu mykobakterií k některým nitrolátkám jako jsou nitroimidazoly (např. pretomanid) či nitrobenzothiazinony (např. macozinone)?
5. U triazolových-thiazolidindionových konjugátů je zmiňována cytotoxicita proti MRC-5 buňkám. Nepochopil jsem, zda se má jednat o přednost nebo nevýhodu. Z obrázku 20 bych chápal, že mělo jít o výhodu/záměr. Za jakým účelem tedy byla toxicita vůči této linii studována?

Z Web of Science vyplývá, že k datu vypracování oponentury habilitantka publikovala celkem 23 prací v časopisech s IF, přičemž u většina prací figuruje jako první či korespondující autorka. Vývoj antituberkulotik však představuje právě tu část výzkumu habilitantky, kterou sama na pracovišti zavedla, dokázala navázat řadu velmi zajímavých a pro kvalitní výsledky důležitých spoluprací včetně zahraničních a nade vše pochybnost prokázala schopnost vést vědecký tým, přinášet nové myšlenky a nápady a ty úspěšně realizovat. Svoji orientaci a rozhled v oblasti vývoje nových antituberkulotik prokázala i několika kvalitními přehledovými pracemi, u nichž figuruje jako korespondující autorka. Proto nepřekvapí, že i v habilitační práci je úvodní kapitola a obecně rozbor současného stavu poznání v oblasti zpracován velmi kvalitně a čtivě.

Na základě výše uvedeného konstatuji, že Dr. Lucie Brulíková je vyzrálou vědeckou osobností v oblasti organické a farmaceutické chemie s perspektivou dalšího vědeckého růstu a jí předloženou habilitační práci považuji za velmi zdařilou a splňující nároky na habilitační práce ve vědním oboru Organická chemie. Proto předloženou habilitační práci „Development of novel antituberculosis agents“ doporučuji k obhajobě.

V Hradci Králové, 31.7.2022

doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové