

Vážený pan
prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc, MBA
předseda habilitační komise

Posudek oponenta habilitační práce Ing.Milana Jakubka, Ph.D.

Název habilitační práce: Nové farmakofory a jejich formulace v medicíně chemii

Oponent: prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., DABCC

Předložená habilitační práce je obsáhlé písemné dílo. Jde o komentovaný soubor 9 publikací doplněný vlastním rozbohem a komentáři autora v rozsahu 1-60 stran. Tyto komentáře jednak doplňují publikované práce a jednak poskytují obecné shrnutí autorem řešené problematiky předložené v podobě této habilitační práce. Citací uvedených v komentujícím textu je celkem 223.

Úvodem spisu autor popisuje a charakterizuje obor "medicíně chemie" jako průřezové, víceoborové vědní disciplíny, bez níž by nebylo pokroku ve vývoji nových léčiv ať již z pohledu farmakobiochemie či věd farmaceutických. Tato část také stručně popisuje obecnou charakterizaci tzv. kandidátní sloučeniny z hlediska jejich fyzikálně-chemických vlastností a dále i vlastností biologických a uvádí tak čtenáře srozumitelnou formou do složitosti této části problematiky. Tuto část autor shrnuje do konstatování, že v současnosti jsou dvěma hlavními rozvojovými směry jednak "drug repositioning" (používá termín "repurposing", což jsou synonyma) a jednak "návrhy nových farmakoforů", z nichž následně po složitě cestě výzkumu, vývoje a klinického hodnocení může vzniknout léčivý přípravek autorizovatelný regulačními orgány.

V rámci těchto aktivit autor a jeho spolupracovníci připravili nové formulace látek se zlepšenými vlastnostmi (rozpuštěnost ve vodném prostředí, biologická aktivita). Jde o látky z kategorie kurkuminoidů, inhibitory signalizace IL-6/IL-6R/GP130, chelátory přechodných kovů, inhibitory TET1 proteinu a statiny. Na straně 2 habilitační práce autor prezentuje procesní roadmapu aktuální pozice jednotlivých látek z hlediska jejich výzkumu, vývoje a translatability do prostředí klinického hodnocení. Z ní je patrné, že klinické praxi "nejblíže" jsou formulace basedoxifenu, které jsou dokonce ve fázi IIa/IIb klinického hodnocení.

Kapitola 7. VÝSLEDKY A DISKUSE přehledně shrnuje dosažené cíle, které jsou pro přehlednost rozděleny do jednotlivých subkapitol diskutujících jednotlivé skupiny chemických látek/farmakoforů. V této části také autor zmiňuje i vyspělé metodiky užité na charakterizaci vlastností studovaných látek. Dílčí, konkrétní výsledky jsou samozřejmě předmětem přiložených recenzovaných, kvalitních publikací, které jsou v počtu devíti přílohou této habilitační práce.

Shrnutí oponenta hodnotící habilitační práci - práci a autorovi prakticky není co vytknout či připomínkovat. Habilitační práce je dílem vysoce originálním a komplexním. Z předložené práce je zřejmé, že se autor věnuje této problematice dlouhodobě a soustavně. Práce prezentuje vysoce hodnotné originální výsledky.

Závěr oponenta: Habilitační práce pana Ing. Milana Jakubka, Ph.D. je obsáhlým a velmi kvalitním dílem, které posouvá a rozvíjí vědní poznání v oblasti medicínální chemie některých potenciálně klinicky využitelných látek. Habilitační práce splňuje požadavky standardně kladené na habilitační práce. Práci doporučuji přijmout v předložené podobě a po úspěšném habilitačním řízení doporučuji uchazeči udělit titul docenta v oboru lékařská chemie a biochemie.

k autorovi mám následující dotazy:

1. od jakého momentu je možné v časně fázi výzkumu potenciálních farmakoforů hodnotit "interakční potenciál" nově připravované látky, vezmeme-li v potaz metabolické interakce nepříznivé jednak pro látku samu a její potenciální schvalování a jednak zejména pro klinickou aplikaci (pacienta).

2. jak adresovat z pozice farmaceutického výzkumu obvyklý a často zásadní a v práci diskutovaný problém obecně nízké rozpustnosti kandidátních farmakoforů? Co se autorovi nejvíce osvědčuje jako modifikace slibné látky ke zvýšení biologické dostupnosti/efektu zkoumané látky? Jak hledět na risk/benefit zvýšení biologické dostupnosti v kontextu otázky č. 1, tj. zvýším-li biologickou dostupnost, látka se může stát toxičtější?

V Brně, dne 15.6.2022

prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., DABCC
přednosta Katedry laboratorních metod LF MU a
Ústavu laboratorní medicíny FN Brno