

Posudek oponenta disertační práce *Study and mechanism of new-generation of heterocyclic cytostatic with an emphasis on IL-6 and IL-8*

Disertant: Ing. Veronika Talianová
Studijní program: Biochemie a patobiochemie
Studijní obor: Biochemie a patobiochemie
Oponent: prof. PharmDr. Petr Babula, Ph.D., Fyziologický ústav LF MU

— Předložená disertační práce je zaměřena na studium inhibitorů signálních drah IL-6 a IL-8 ze skupiny nových heterocyklických derivátů, zejména naftalimidů, derivátů Trögerových bází a pentamethiniových solí. Téma disertační práce je vysoce aktuální, oba interleukiny jsou významnými promotory nádorového růstu a metastazování, uplatňují se však i ve fyziologických procesech, například v řízení hematopoézy, funkcí imunitního systému, v regulaci energetického metabolismu nebo fyziologických odpovědích na fyzickou aktivitu. To, co z obou interleukinů činí zajímavý terapeutický cíl, je jejich zapojení v zánětlivých procesech a v patogenezi již výše zmiňovaných nádorových chorob, zejména prostaty, pankreatu nebo u lymfoproliferativních chorob.

— Disertační práce je předložena celkem na 92 stranách a je členěna klasickým způsobem do jednotlivých kapitol. Teoretická část představuje 25 stran textu, zbylý text je věnován cílům práce, vlastní experimentální metodice, představení jednotlivých výsledků, diskuzi, závěru, seznamu použité literatury. Nechybí ani přílohy disertační práce, kterými jsou celkem 3 přílohy – pdf článků, které již byly publikovány nebo přijaty k publikaci a které se vztahují k tématu disertační práce. Zde mám jednu formální připomínku – v Obsahu jsou uvedeny celkem čtyři přílohy (Appendix 1–4), ve vlastní disertační práci jsou přiloženy tři přílohy a jsou označeny jako Appendix 1 a 2.

Teoretická část nejprve uvádí přehled recentní literatury se zaměřením na téma disertační práce, zejména oba interleukiny – 6 a 8. Kapitoly stručně a přehledně popisují jejich signální dráhy, význam u nádorových onemocnění, možné terapeutické cílení a syntézu potenciálních blokátorů jejich signálních drah. K teoretické části nemám prakticky žádné výhrady, oceňuji uvedení přehledových a velmi srozumitelných tabulek a schémat, které usnadňují orientaci v textu.

Cíle práce jsou definovány jasně a přehledně. Kapitola popisující použitý materiál a metody je stručná, ale výstižná – oceňuji, že není příliš hypertrofovaná. Výsledky jsou zpracovány velmi přehledně a vycházejí z jichž publikovaných prací. Je tedy evidentní, že již prošly náročným recenzním řízením (jak ostatně vyplývá i z publikační historie disertantky dostupné na Web of Knowledge) a oponent má tedy prostor pouze pro jejich diskuzi či náměty na další studium. K jejich prezentaci však mám jednu drobnou připomínku formálního charakteru. Některé výsledky prezentované formou grafů mají velmi dobře a přehledně zpracovanou legendu, není nutné dohledávat podrobnosti v textu, u jiných však podrobnější legenda chybí a je nutné další informace vyhledávat v textu (např. Fig. 36 a 37), případně

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta

Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Česká republika

T: +420 549 49 2910, E: info@med.muni.cz, www.med.muni.cz

Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224

V odpovědi, prosím, uvádějte naše číslo jednací.

nekoresponduje barva sloupců v grafu s barvou uvedenou v legendě. Výsledky jsou vhodně diskutovány spolu s výsledky a částečně také v kapitole Conclusion, a to ve světle recentní literatury. Jako oponent však rád konstatuji, že všechny stanovené cíle byly splněny. Získané výsledky jsou rovněž vhodným shrnuty (kapitola Conclusion).

K předložené disertační práci mám následující dotazy:

1. Jaký je vztah mezi toxicitou a hmotnostními přírůstky, resp. hmotností jednotlivých skupin zvířat? Je možné spojovat toxicitu se změnou hmotnostních přírůstků? Narážím zde na Fig. 34.
2. V práci je uvedena kapitola „Wound-healing Assay for Cell Migration“ (4.2.7). Na kolik je představená metoda relevantní ve studiu hojení ran? Uplatňují se IL-6/8 v procesech hojení ran, resp. bylo by tyto interleukiny vhodnými terapeutickými cíli?
3. Obecně při molekulovém modelování je využita známá struktura cílové molekuly pro design příslušné látky, která tento cíl ovlivní, nicméně dalším významným parametrem je biodostupnost této látky, což bývá problémem zejména u některých antibiotik, ale i cytostatik. Jak vypadá transmembránový transport studovaných látek a je možné jej zvýšit, případně jsou schopny nádorové buňky využít nějaké efluxní mechanismy?

Závěrem konstatuji, že předložená disertační práce je zdařilá a **plně splňuje požadavky na tento typ práce v daném oboru**. Práce poukazuje na schopnost disertantky pracovat ve vědeckém týmu, používat vysoce sofistikované metody a přístroje, odpovídajícím způsobem získané výsledky zpracovat, interpretovat, ale také prezentovat. Práce rovněž poukazuje na význam kvalitního školitele a konzultanta ve vedení doktorských studentů. V souladu s příslušnými paragrafy novely č. 137/2016 Sb. Zákona o vysokých školách (č. 111/1998 Sb. v podobě pozdějších novel) doporučuji přijetí disertační práce k obhajobě a udělení titulu Ph.D. po její úspěšné obhajobě.

prof. PharmDr. Petr Babula, Ph.D.
Fyziologický ústav LF MU

V Brně dne 28. května 2023.

A black rectangular redaction box covers the signature area. A blue ink signature is visible to the left of the box, extending slightly into it.