



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Oponentský posudek dizertační práce
Ing. Veroniky Taliánové

Studium a mechanismus účinku nové generace heterocyklických cytostatik s důrazem
na interakci s IL-6 a IL-8

Vedoucí závěrečné práce: doc. Ing. Milan Jakubek, Ph.D.
Konzultant: prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.

Téma práce

Tématem předložené dizertační práce Ing. Veroniky Taliánové je studium nových syntetických inhibitorů interleukinů IL-6 a IL-8 v souvislosti s jejich potenciálem v léčbě nádorových onemocnění. Signální dráhy, jejichž spouštěčem oba interleukiny jsou, hrají zásadní roli v regulaci celé řady fyziologických buněčných procesů (proliferace, diferenciaci, přežití nebo apoptóza), díky čemuž se významně podílí na růstu a přežití nádorových buněk, ale hrají podstatnou roli i v řadě dalších patologických procesů, jako jsou neurodegenerativní a kardiovaskulární onemocnění či chronické zánětlivé stavy. Proto jsou také atraktivními potenciálními terapeutickými cíly. Jejich ovlivnění prostřednictvím inhibice pomocí malých molekul je poměrně nový přístup, který však již vygeneroval několik adeptů na protinádorová léčiva, z nichž několik je již ve fázi 2 klinického testování. Práce Ing. Taliánové, studující potenciál několika sloučenin ze skupin π -expandovaných derivátů naftalimidů, Trögerových bazí a pentamethiniových derivátů, které byly navrženy na základě *in silico* studií se zaměřením na blokování signálních drah IL-6 a IL-8, je tedy nejen tematicky velmi aktuální a společensky významná, ale skýtá i velký aplikační potenciál.

Zpracování dizertační práce

Předkládaná dizertační práce má jak po stránce obsahové, tak formální, velmi solidní úroveň, je dobře, logicky a přehledně strukturována. Celkový rozsah práce je 91 stran, které jsou doplněny o 4 vědecké publikace dizertantky formou příloh, přičemž z výsledků dvou z nich celá práce vychází. Nevím, zda to bylo záměrem, že tištěná verze obsahuje pouze tyto dva články, relevantní k tématu dizertace (ač v obsahu uvádí 4 přílohy), každopádně v elektronické podobě je práce kompletní. Práce je psaná v anglickém jazyce, což vzhledem k téměř výhradnímu publikování vědeckých výsledků v tomto jazyce již není překvapující, nicméně v rámci dizertačních prací je to stále nadstandartní.

Teoretický úvod se věnuje přehledu problematiky role interleukinů IL-6 a IL-8 v buněčné signalizaci, zejména v souvislosti s nádorovými onemocněními, včetně potenciálního cílení terapie pomocí inhibice jejich signálních drah. Úvod je stručný, místy až telegrafický, což se však dá, vzhledem ke komplexnosti problematiky, pochopit. Pro základní vhléd je dostatečný. Pochválil bych zejména přehledná schémata a souhrnné přehledy Anti-IL-6 signalizačních agens v kapitole zabývající se interleukinem IL-6, která mi naopak trochu chyběla v druhé části týkající se interleukinu IL-8.

Experimentální část, tedy materiál a metody, je velmi dobře zpracovaná, je přehledná a dostatečně popisná, při vědomí toho, že detailní popis metodiky a experimentů je obsažen v příložených publikacích.

Totéž platí pro následující kapitoly výsledky a diskuze. Drobná výhrada směřuje ke kvalitě a velikosti několika obrázků (např. 23, 40), v tištěné podobě jsou na samé hraně čitelnosti.

Cíle a výsledky

Cíle práce jsou pregnančně formulovány v sedmi bodech a prezentované výsledky bezesbytku vytyčené cíle naplňují. Vzhledem k tomu, že výsledky vycházejí z publikací v renomovaných časopisech, patřících do Q1 ve svém oboru, a byly tedy podrobeny zevrubnému přezkoumání během *peer review* procesu, nemám k tomu ze své pozice oponenta již mnoho co dodat.

Vyzdvihl bych na tomto místě ještě fakt, že z původně testovaných 36 sloučenin se hned dvě skupiny – konkrétně se jedná o deriváty kumarinových Trögerových bazí s kyaninovou substitucí a π -expandované deriváty naftalimidů – sice nedostaly do studie zaměřené na hledání potenciálních protinádorových terapeutik kvůli nedostatečným antiproliferativním vlastnostem, ale přitom vykazovaly natolik výrazné vlastnosti co se týče značení a lokalizace, že byly separátně zkoumány a následně publikovány jako vysoce selektivní a sensitivní proby pro bioimaging. To jen podtrhuje vysoký aplikační potenciál celé zkoumané skupiny sloučenin, nejen oněch 4 prezentovaných v této dizertační práci.

Otázky

Prezentované výsledky naznačují, že testované molekuly mohou být použity jako fluorescenční próby. Je zde nějaký potenciál pro teranostické aplikace?

U pentamethinových solí jsou rovněž popsány jejich fotosenzitivní vlastnosti. Můžete zhodnotit potenciál testovaných látek v této oblasti?

Závěr

Dizertační práci ing. Veroniky Taliánové jsem pečlivě prostudoval a mohu než konstatovat, že autorka v míře více než dostatečné prokázala své schopnosti na poli vědecké práce, včetně kvalitní a srozumitelné prezentace jejích výsledků. Proto předloženou práci doporučuji k obhajobě a k přijetí za podklad pro udělení titulu Ph.D.

V Praze, dne 29.5.2023

Ing. Ivan Mikula, Ph.D.
KPDPM 1. LF UK a VFN