UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Oponentský posudek dizertační práce
Mgr. Veroniky Antonyové

Inhibice TET-1 proteinu pomocí chelátorů železa

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

Téma práce

Tématem předložené dizertační práce mgr. Veroniky Taliánové je studium nových syntetických inhibitorů TET-1 proteinu v souvislosti s jejich potenciálem v léčbě nádorových onemocnění. Farmakologické využití chelatačních činidel v celé řadě patofyziologických stavů (onkologické, neurodegenerativní, metabolické atd.) s využitím různých mechanismů jejich působení, od přímé selektivní inhibice konkrétních agens až po ovlivňování hladin různých iontů, je dnes běžnou záležitostí, nově se petentka zabývá jejich potenciálním využitím k inhibici TET-1 proteinu v souvislosti s jeho rolí u některých nádorových onemocnění.

Ačkoliv přesné zapojení TET-1 proteinu do kancerogeneze není zatím úplně jasné, jejich demetylační aktivita podbízí k studiu efektu jejich inhibice na ovlivnění funkce onkogenetických faktorů. Vzhledem k přítomnosti Fe^{2+} iontů v aktivním místě proteinu je volba selektivních chelátorů železa, v tomto případě malých heterocyklických molekul obsahujících hydrazidovou a/nebo hydrazonovou skupinou, logickým krokem.

Zvolené experimentální metody a design experimentů jsou velmi dobře navržené a vedou k zodpovězení předeslaných cílů práce. Popsané vlastnosti, zejména u sloučeniny 1, představují do budoucna zajímavý potenciál k dalšímu, již cílenějšímu studiu, a předkládaná práce tak otevírá nové možnosti ve výzkumu protinádorové léčby.

Zpracování dizertační práce

Předkládaná dizertační práce, která je psána v anglickém jazyce, má jak po stránce obsahové, tak formální, solidní úroveň, je dobře, logicky a přehledně strukturována. Celkový rozsah práce je 94 stran, které jsou doplněny o 4 vědecké publikace dizertantky formou příloh, z jejichž výsledků celá práce vychází. Zůstalo mi nicméně záhadou, proč do dizertace nebyly zahrnuty i výsledky studie inhibičních vlastností kanabinoidů (Příloha 3), když už ji sama petentka uvádí jako podklad. Je to škoda i proto, že porovnání vlastností těchto skupin by poskytlo komplexnější obrázek dané problematiky.

Drobná výtka směřuje k nekompletnímu seznamu zkratek a chybějícím zdrojům u některých obrázků, které by měly být uvedeny, byť jsou čerpány z přiložených článků, jejichž je petentka autorkou. V některých grafech také chybí jednotky, ale to jsou v zásadě kosmetické drobnosti. Bohužel v tištěné podobě práce došlo zjevně k chybě při tisku, kdy se oproti elektronické verzi, která je v pořádku, rozhodilo formátování řady obrázků a na některých místech překrývají text či číslování stránek.

1. lékařská fakulta Univerzita Karlova
Kateřinská 32, 121 08 Praha 2
Tel.: 224 961 111
IČ: 00216208
DIČ: CZ00216208

Teoretický úvod je velmi dobře napsaný, přehledný a poskytuje v dostatečné míře vhled do problematiky. Seznam použité literatury tomu svým rozsahem odpovídá. Podobně i 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 přiložených publikacích.

Kapitola výsledky a diskuze je poměrně zhuštěná a místy náročná na sledování. Uvítal bych přehlednější propojení textové části s obrázky a tabulkami. Je to však akceptovatelné vzhledem k tomu, že vše je pro jednotlivé skupiny inhibitorů podrobněji popsáno v přiložených publikacích.

Cíle a výsledky

Hypotézy a cíle práce jsou pregnantně formulovány v šesti bodech a prezentované výsledky bezezbytku vytyčené cíle naplňují. Vzhledem k tomu, že výsledky vycházejí z publikací v renomovaných časopisech, patřících do Q1/2, v jednom případě dokonce D1, 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 kromě prezentovaných výsledků a 4 relevantních publikací, je petentka autorkou u dalších 5 publikací, s celkovým H-indexem 5 a téměř 100 citacemi, což je vysoce nadstandartní. Ještě výše bych pak hodnotil její autorství na patentu a spoluautorství na užitném vzoru, což je u doktoranda výjimečné a nejlépe dokazuje praktické zaměření výzkumu, na kterém se jako doktorandka podílela.

Otázky

1) Jsou nějaké další nízkomolekulární faktory, které by mohly mít vliv na aktivitu TET proteinů? A pokud ano, jaké je jejich klinická relevance?

2) Můžete kriticky zhodnotit potenciál inhibitorů TET proteinů v případné terapii i u jiných, než onkologických onemocnění?

Závěr

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

V Praze, dne 20.3. 2024

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