



## **OPONENTSKÝ POSUDOK**

habilitačnej práce **PharmDr. Petra Takáča, PhD.**,

s názvom:

### **„Polyfenolové zlúčeniny a ich syntetické deriváty: účinné modulátory proliferácie a rezistencie nádorových buniek“**

---

Na základe vymenovania do funkcie oponentky habilitačnej práce PharmDr. Petra Takáča, PhD., odborného asistenta na Katedre farmakológie a toxikológie Univerzity veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach na tému „Polyfenolové zlúčeniny a ich syntetické deriváty: účinné modulátory proliferácie a rezistencie nádorových buniek“, prípisom pána prof. MUDr. Petra Jarčušku, PhD., predsedu Vedeckej rady a dekana Lekárskej fakulty UPJŠ v Košiciach zo dňa 25. marca 2024, som vypracovala predkladaný oponentský posudok v zmysle Vyhlášky MŠVVaŠ SR č. 246/2019 Z. z. o postupe získavania vedecko-pedagogických titulov a umelecko-pedagogických titulov docent a profesor.

PharmDr. Peter Takáč, PhD., vypracoval habilitačnú prácu na tému „Polyfenolové zlúčeniny a ich syntetické deriváty: účinné modulátory proliferácie a rezistencie nádorových buniek“, ako súčasť habilitačného konania v odbore habilitačného konania a inauguračného konania farmakológia. Prácu predložil ako súbor publikovaných vedeckých prác doplnený komentárom v zmysle §1 ods. 3, písm. c) Vyhlášky MŠVVaŠ SR č. 246/2019 Z. z.

#### Aktuálnosť zvolenej témy habilitačnej práce

Tému habilitačnej práce hodnotím ako vysoko aktuálnu, nakoľko nádorové ochorenia majú stúpajúcu tendenciu nielen v celosvetovej prevalencii, ale aj úmrtnosti. V praxi aplikované metódy liečby, ako sú chirurgická resekcia, rádioterapia, chemoterapia, imunoterapia a liečba kmeňovými bunkami sú zvyčajne účinné, ale spôsobujú aj nežiaduce účinky. Vyvstáva potreba alternatívnych spôsobov liečby rastlinnými liekmi s potvrdenou účinnosťou, bezpečnosťou a menšou intenzitou vedľajších účinkov. Autor práce študoval molekulovú podstatu antiproliferačnej a cytotoxickej aktivity derivátov rastlinných polyfenolov a ich syntetických derivátov na nádorových bunkových líniiach vrátane ich schopnosti potláčať rezistenciu nádorových buniek. O aktuálnosti témy habilitačnej práce svedčí aj 54 % citovaných bibliografických zdrojov z obdobia rokov 2015 – 2024.

#### Dosiahnuté výsledky habilitačnej práce

Predkladaná habilitačná práca je výsledkom riešenia šiestich projektov finančne podporených v rokoch 2016 – 2022. Autor habilitačnej práce dosiahol mnohé originálne výsledky v štúdiu vplyvu prírodných polyfenolových zlúčenín a ich syntetických derivátov na proliferáciu nádorových bunkových línii, z ktorých si dovoľím uviesť nasledujúce:



1. novosyntetizovaný derivát chalkónu (2E)-3-(akridín-9-yl)-1-(2,6-dimetoxyfenyl)-prop-2-én-1-ón indukoval oxidačný stres prostredníctvom zvýšenej produkcie reaktívnych foriem kyslíka a dusíka a mal najefektívnejšiu antiproliferačnú aktivitu na úrovni  $IC_{50} = 4,1 \mu\text{mol/l}$  na ľudských kolorektálnych bunkách HCT116 zastavením bunkového cyklu vo fáze G2/M a potvrdenou apoptózou;
2. novosyntetizovaný derivát chalkónu (2E)-3-(akridín-4-yl)-1-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-prop-2-én-1-ón indukoval blok bunkového cyklu vo fáze G2/M u nádorových buniek karcinómu prsníka MDA-MB-231 a MCF-7 vrátane proapoptotických reakcií. Okrem toho jeho afinita k hovädziemu sérovému albumínu otvára reálne možnosti transportu krvným obehom;
3. novosyntetizované 1-metoxyindolové a 2-alkoxyindolové chalkónové hybridy inhibovali proliferáciu nádorových buniek kolorekta HCT116 s hodnotou  $IC_{50} < 8 \mu\text{mol/l}$ ;
4. prírodné polyfenoly z podzemku kurkumovníka dlhého ako aj z extraktu z klinčekových púčikov preukázali antiproliferačný účinok na nádorových bunkových líniiach.

### Prínos habilitačnej práce pre ďalší rozvoj vedného odboru

Prínos pre ďalší rozvoj vedy spočíva v získaní nových poznatkov o antiproliferačných účinkoch polyfenolových zlúčenín prírodného ako aj syntetického pôvodu na nádorových bunkových líniiach, ktoré sú originálne a cenné nielen pre rozvoj základného výskumu, ale aj na aplikáciu pri ďalších *in vivo* štúdiách potenciálnych terapeutík nádorových chorôb.

### Formálna stránka habilitačnej práce

Habilitačná práca predstavuje ucelené, originálne dielo spracované na 187 stranách textu za použitia 321 bibliografických zdrojov, vhodne doplneného 4 tabuľkami a 4 obrázkami. Je súborom siedmich publikovaných prác autora v anglickom jazyku v rokoch 2018 – 2022 v renomovaných zahraničných vedeckých časopisoch. Tieto boli podrobené náročným recenzným konaniam redakciami príslušných vedeckých časopisov, z čoho vyplýva, že moja úloha oponentky je uľahčená. Sústredila som sa na posúdenie habilitačného spisu po formálnej a syntetickej stránke jeho obsahu.

Okrem úvodu a zoznamu použitej literatúry práca je členená do piatich kapitol – súčasný stav riešenej problematiky doma a v zahraničí (1) s rozdelením na tri podkapitoly (Nádorové ochorenia a charakteristické znaky nádorových buniek, Prírodné látky a nádorové ochorenia, Polyfenolové zlúčeniny a nádory); ciele habilitačnej práce (2); vybrané práce (3); súhrn najdôležitejších výsledkov a diskusia (4); závery a význam pre prax (5).

Text práce je písaný po odbornej stránke logicky, nadväzujúco, s výborným citom pre precíznu syntézu výsledkov a vyslovenie všeobecných záverov. Práca je napísaná jazykovo, pravopisne a štylisticky na vysokej úrovni s minimálnym výskytom chýb v terminológii pod vplyvom štúdia anglickej odbornej literatúry, ktoré som vyznačila ceruzou priamo do tlačenej verzie práce. Po formálnej stránke spis je spracovaný precízne, s jednotným prístupom k uvádzaniu bibliografických zdrojov, pôsobí uceleným a úhladným dojmom.



Pripomienky, otázky a poznámky k habilitačnej práci

K habilitačnej práci nemám zásadné pripomienky, ani poznámky, mám niekoľko otázok:

1. Publikované práce sú dielom kolektívu autorov pôsobiacich nielen na slovenských pracoviskách, ale aj v zahraničí a sú bohaté na širokú škálu metodických postupov. Ktoré z nich ste vykonali Vy osobne v laboratóriu?
2. Aké sú Vaše ďalšie predstavy vo vedeckej práci – budete sa venovať niektorej z doteraz otestovaných polyfenolových zlúčenín?

Záver

Posudzovanou habilitačnou prácou PharmDr. Peter Takáč, PhD., dokumentuje vysokú úroveň svojej vedecko-výskumnej erudície, schopnosť dobrej voľby aktuálnych problémov pre ich riešenie a zavádzanie do praxe a záruku rozvoja vedného odboru. Predložená habilitačná práca spĺňa podmienky kladené na tento druh vedeckých prác, a preto odporúčam príslušnej habilitačnej komisii ju prijať ako podkladový materiál pre habilitačné konanie a po jej úspešnom obhájení a splnení požadovaných kritérií udeliť PharmDr. Petrovi Takáčovi, PhD., v zmysle Vyhlášky MŠVVaŠ SR č. 246/2019 Z. z. o postupe získavania vedecko-pedagogických titulov a umelecko-pedagogických titulov docent a profesor vedecko-pedagogický titul **docent** v odbore **farmakológia**.

V Košiciach 24. apríla 2024

doc. MVDr. Zuzana Kostecká, PhD.