



Oponentský posudok

na **habilitačnú prácu PharmDr. Petra Takáča, PhD.**, odborného asistenta na Katedre farmakológie a toxikológie Univerzity veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach

Odbor habilitačného a inauguračného konania: **farmakológia**

Názov práce: **Polyfenolové zlúčeniny a ich syntetické deriváty: účinné modulátory proliferácie a rezistencie nádorových buniek**

Oponent: **prof. Mgr. MUDr. Juraj Mokry, PhD.**
Ústav farmakológie, JLF UK v Martine

Predložená habilitačná práca **PharmDr. Petra Takáča, PhD.**, odborného asistenta Katedry farmakológie a toxikológie Univerzity veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, je vypracovaná na 187 stranách. Autor sa v nej odkazuje na 7 vybraných rozsiahlych a komplexných originálnych prác, z ktorých vo dvoch je prvým autorom. Práca obsahuje ďalšie 4 obrázky (upravené a správne citované ich zdroje) a 4 prehľadné tabuľky. Okrem toho je práca doplnená aj o zoznam použitých skratiek a značiek.

Autor sa podujal prispieť k riešeniu problematiky, ktorá sa týka protinádorového pôsobenia vybraných syntetických, ale aj prírodných látok, pričom sa zameriava na testovanie rôznych vlastností, vrátane ovplyvnenia apoptózy, signálnych dráh, oxidačného stavu, ako aj vplyvu na rezistenciu buniek v rôznych nádorových líniách.

Po formálnej stránke práca spĺňa náležitosti kladené na habilitačnú prácu. Oceňujem jej logické členenie, ako aj štylisticky precízne písanie.

Práca je rozdelená na pomerne rozsiahlu teoretickú časť (súčasný stav riešenej problematiky doma a v zahraničí), v ktorej sa autor postupne venuje charakteristike nádorových ochorení a charakteristike nádorových buniek, bližšie klasifikuje prírodné látky zo skupiny polyfenolov (vrátane ich zdrojov) a podrobne sa venuje ich úlohe v chemoprevenii nádorov ako aj v rámci modulácie proliferácie nádorových buniek – najmä z hľadiska ich proapoptotického, antiproliferatívneho, antimetastatického, imunomodulačného účinku a epigenetickej regulácie a vplyvu na rezistenciu. Sumarizuje aj dostupné štúdie zaoberajúce sa kombináciou polyfenolov s klasickou chemoterapiou, resp. zaradenie týchto látok do klinického skúšania.

Po teoretickej časti nasledujú ciele, ktoré sú formulované jasne a ich vymedzenie je logicky štruktúrované a nasledované výberom siedmich originálnych prác obsahovo rozdelených do troch častí. Výber prác a ich zaradenie zodpovedá stanoveným cieľom a nakoľko prešli recenzným konaním v redakciách časopisov, nevenoval som sa v tomto posudku ich bližšej analýze. Z práce je zrejmé, že dosiahnuté výsledky a publikácie boli

prof. Mgr. MUDr. Juraj Mokry, PhD.

+421 43 2633619

juraj.mokry@uniba.sk

www.jfmed.uniba.sk

IČO: 00397865

IČ DPH: SK2020845332

podporené viacerými grantmi, v ktorých bol autor jedným z kľúčových riešiteľov. To, že autor je prvým autorom len vo dvoch vybraných prácach, neznižuje ich kvalitu, ale odráža jeho schopnosť pracovať v tíme. Možno by bolo vhodné ozrejmiť čitateľovi práce konkrétny podiel autora, napr. ktorej časti zo zverejnených výsledkov v príslušnej práci sa venoval práve on.

Ďalšiu časť práce tvorí rozsiahla kapitola venovaná súhrnu najdôležitejších výsledkov a logickej diskusii, po ktorej nasledujú závery, ktoré korešpondujú so stanovenými cieľmi a okrem odpovedí na jednotlivé otázky naznačujú aj smerovanie do budúcnosti a význam dosiahnutých výsledkov pre prax. Za kľúčový prínos práce autora a jeho spolupracovníkov považujem zistenia, že proapoptotické pôsobenie a vplyv na hladiny proteínov signálnych dráh MAPK a Akt, ale aj pro-oxidačné pôsobenie a navodenie mitochondriálnej dysfunkcie pôsobením novosyntetizovaných derivátov chalkónu (najmä (2E)-3-(akridín-9-yl)-1-(2,6-dimetoxyfenyl)prop-2-én-1-ón v rôznych nádorových líniách preukazujú odôvodnenosť ich ďalšieho *in vivo* pôsobenia vo vzťahu ku karcinómu hrubého čreva. V podmienkach tohto ochorenia sa sľubne ukazujú aj hybridy 1-metoxyindolyl chalkónu. Podobné účinky boli pozorované pri iných typoch bunkových línií pôsobením akridínového chalkónu 4e, čo naznačuje jeho účinnosť ako protinádorové činidlo voči agresívnej forme karcinómu prsníka. Za prínosné považujem aj testovanie látok prírodného pôvodu z kurkumovníka, resp. klinčeka, ktorých účinky zahŕňajú aj protinádorové pôsobenie. Autor tiež naznačuje potrebu doplnenia testovania v podmienkach *in vivo* na zvieracích modeloch, aby sa okrem účinnosti mohla otestovať aj bezpečnosť týchto látok a nastaviť vhodné dávkovanie.

Autor použil v habilitačnej práci jednotný spôsob odkazov na citované zdroje, ktorých bolo celkovo 321 a nechýbali ani odkazy na vlastné publikácie.

K práci nemám žiadne závažné pripomienky.

Na tomto mieste považujem za dôležité spomenúť aj to, že v práci uvedené originálne práce autora, ako aj početné ďalšie práce v databáze Scopus, v ktorých je autor prvým autorom alebo jedným z členom autorského tímu, majú veľký ohlas vo vedeckej komunite (celkovo k dnešnému dňu 221 záznamov s 2643 citáciami bez autocitácií, Hirschov index 27). Uvedené scientometrické parametre podporujú kvalitu a relevanciu predloženej práce pre súčasné vedecké poznanie nielen na národnej, ale najmä medzinárodnej úrovni, a odzrkadľujú aj dlhodobé zameranie a kvalitné materiálne vybavenie pracoviska, na ktorom autor väčšinu experimentov realizoval, ale najmä excelentný vedecko-výskumný tím, v ktorom autor dlhodobo pôsobil a bol ním priaznivo ovplyvnený.

Na autora mám nasledovné otázky:

1. Aké sú podľa vášho názoru najväčšie riziká spojené s *in vivo* testovaním látok, ktoré boli pri štúdiách na bunkových líniách označené ako perspektívne v rámci ich protinádorového pôsobenia, a ktorý z vami uvádzaných a testovaných účinkov sa na tomto pôsobení podieľa v najväčšej miere?

2. Ktoré z Vami testovaných, prípadne aj iných látok prírodného pôvodu, majú podľa Vášho názoru najväčší potenciál pre ich klinické uplatnenie v rámci liečby nádorových ochorení a prečo?

Na záver môžem konštatovať, že predložená habilitačná práca jasne dokumentuje schopnosť autora dlhodobej tvorivej práce pri riešení originálnych vedeckých problémov ako aj spôsobilosť vhodne a kriticky interpretovať dosiahnuté výsledky a viesť výskumný tím.

Pri celkovom hodnotení predloženej habilitačnej práce konštatujem, že spĺňa všetky kritériá kladené na tento druh prác, a súčasne odporúčam, aby po úspešnom habilitačnom konaní bol PharmDr. Petrovi Takáčovi, PhD. udelený vedecko-pedagogický titul *docent* (doc.) v odbore habilitačného a inauguračného konania farmakológia.

V Martine, 29. apríla 2024

prof. Mgr. MUDr. Juraj Mokrá, PhD.