



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

Neurologická
klinika

Oponentský posudek dizertační práce

Název práce: Heterocyklické sloučeniny cílené proti neurodegenerativním onemocněním

Heterocyclic compounds targeting the neurodegenerative disorders

Autor: Mgr. Gabriel Gonzalez

Pracoviště: Laboratoř růstových regulátorů, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Školitel: Prof. Ing. Miroslav Strnad, CSc., DSc.

Mgr. Gabriel Gonzales se ve své disertační práci věnoval *in vitro* modelování Parkinsonovy nemoci s použitím lidských dopaminergních buněčných linií SH-SY5Y a testováním neuroprotektivního účinku vybraných kandidátních sloučenin.

Práce je napsaná v anglickém jazyce, má celkem 86 stran. Obecná část zahrnuje úvod, definici objektů disertační práce a stanovené cíle. Následuje komplexní literární přehled recentních obecných, preklinických a klinických informací, vztahujících se k řešené problematice. V tomto úvodním přehledu autor detailně popisuje základní klinické, terapeutické a patofyziologické aspekty Parkinsonovy nemoci; následuje stejně tak detailní popis současných možností *in vitro* modelování tohoto onemocnění. V další, metodologické části disertační práce je uveden výčet použitého laboratorního materiálu, způsob přípravy buněčných linií a podrobný popis jednotlivých kroků *in vitro* experimentů včetně evaluace jejich výsledků za použití dedikovaných statistických metod. Výsledky experimentů jsou popsány prostřednictvím komentářů jednotlivých publikovaných prací, na komentáře navazuje shrnutí dosažených cílů všech experimentů; na závěr jsou proponovány perspektivy dalšího výzkumu v této oblasti. Následuje seznam publikací autora a přehled použité literatury; součástí disertační práce je 5 příloh, které reprezentují publikace autora, jež se vztahují k řešenému tématu.

Prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN, přednosta kliniky
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6 | 775 20 Olomouc | T: 585 585 3400
petr.kanovsky@fnol.cz | www.lf.upol.cz



Hodnocení oponenta

Práce je formálně velmi dobře zpracovaná, je přehledně rozčleněna, orientace v textu je díky jak seznamu použitých zkratk dostupnému na začátku práce, tak i přehlednému obsahu práce velmi snadná. Cíle práce byly stanoveny jasně, navrženými postupy řešení se je jednoznačně podařilo splnit, což nejlépe dokládá autorova výsledná publikační aktivita.

Autor v rámci vlastní výzkumné aktivity vytvořil tři klíčové *in vitro* modely Parkinsonovy nemoci, které mohou do budoucna sloužit jako nástroje pro detailní, translační molekulárně-biologické studie. Podařilo se mu identifikovat několik přírodních i syntetických sloučenin, a demonstrovat jejich neuroprotektivní efekt na dopaminergní buňky. Neuroprotektivní aktivita rostlinných cytokininů a derivátů betulinu (jejíž výzkum a publikace výsledků tvoří hlavní osu dizertační práce) je v oblasti translačního výzkumu terapie Parkinsonovy nemoci zcela prioritní, v literatuře dosud nepopsaná informace. Na základě dosažených výsledků plánuje autor bližší zkoumání mechanismů účinku identifikovaných sloučenin v dalších molekulárně biologických studiích; předpokládá i jejich testování na složitějších 3D *in vitro* modelech, např. mozkových organoidech známých jako „minibrains“. Dále perspektivně plánuje vývoj *in-vitro* modelů i pro další neurodegenerativní procesy: indukci kognitivního deficitu u Alzheimerovy nemoci nebo indukci jiných patofyziologických mechanismů zapojených do neurodegenerace, např. poškození gliových buněk. Publikační aktivita autora jednoznačně splňuje podmínky studia v programu Experimentální biologie. Seznam publikovaných prací vztahujících se k danému tématu je součástí dizertační práce, jedná se o 5 publikací v časopisech s IF (z toho jsou 2 prvoautorské) a 1 kapitolu v monografii.

Výzkumnou práci autora a dosažené výsledky považuji za velmi významný přínos do sféry multioborových neurověd, ve které detailní popis patobiologických mechanismů neurodegenerativních onemocnění a identifikace molekul schopných modifikovat jejich průběh a progresi aktuálně představují hlavní témata (neboli „hot topics“) v oblasti současného základního, translačního i aplikovaného výzkumu.



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

Neurologická
klinika

Předložená dizertační práce jednoznačně splňuje podmínky stanovené zákonem (§ 47 zákona 111/98 Sb.) a požadavky obecně kladené na dizertační práci v doktorském studijním programu PřF UP v Olomouci.

Autor prokázal tvůrčí schopnosti, zvládl metodické aspekty samostatné vědecko-výzkumné činnosti a přinesl nové poznatky. Dizertační práci doporučuji k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby navrhuji udělení akademického titulu philosophiae doctor (Ph.D.).

Olomouc, 4. 5. 2021

Doc. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., FEAN

Prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN, přednosta kliniky
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6 | 775 20 Olomouc | T: 585 585 3400
petr.kanovsky@fnol.cz | www.lf.upol.cz