

**Univerzita Komenského, Lekárska fakulta**

ÚSTAV LEKÁRSKEJ CHÉMIE,  
BIOCHÉMIE A KLINICKEJ BIOCHÉMIE  
Sasinkova 2, 811 08 Bratislava  
Tel: 02 59357411; Fax: 02 59357557  
E-mail: jana.muchova@fmed.uniba.sk



**Comenius University, Faculty of Medicine**

INSTITUTE OF MEDICAL CHEMISTRY,  
BIOCHEMISTRY AND CLINICAL BIOCHEMISTRY  
Sasinkova 2, 811 08 Bratislava  
Phone: 02 59357415; Fax: 02 59357557  
E-mail: jana.muchova@fmed.uniba.sk

## Oponentský posudok na habilitačnú prácu

**Názov:** Amyloidná agregácia proteínov  
**Autor:** RNDr. Zuzany Gažová, CSc., Ústav experimentálnej fyziky SAV,  
Húskova 11, Košice

Predložená habilitačná práca na získanie vedecko-pedagogického titulu docent v odbore 4.2.1 Biológia na SPU v Nitre predstavuje súhrn vedeckého záujmu a vedecko-výskumných aktivít habilitantky, ktoré realizovala na Ústave experimentálnej fyziky SAV v Košiciach, ako aj počas dlhodobých a krátkodobých študijných pobytov vo významných zahraničných inštitúciách.

Predložená práca je členená na nasledovné kapitoly: Úvod, Literárny prehľad, Získané výsledky, Návrh na využitie poznatkov pre ďalší rozvoj vedy a praxe, Závery, Zoznam použitej literatúry (43 strán) a Prílohy (144 strán). Za Literárnym prehľadom nasleduje zhrnutie dosiahnutých výsledkov, ktoré habilitantka publikovala v špičkových odborných periodikách a dokladuje ich 14-timi publikáciami v prílohe (v 3 prácach je Dr. Gažová prvou autorkou a v 8 prácach korešpondujúcou autorkou).

Autorka si zvolila pre štúdium veľmi aktuálnu tému, akou je poznanie procesu tvorby amyloidných agregátov v súvislosti s poznaním podstaty vzniku amyloidných ochorení, ako aj možnosťami inhibície amyloidnej agregácie alebo deštrukcie už vzniknutých amyloidných fibríl a potenciálnym využitím inhibítorov v terapii týchto ochorení. Zvolená téma habilitačnej práce korešponduje s obsahovým spracovaním problematiky. Téma je spracovaná formálne na veľmi dobrej úrovni. Je napísaná zrozumiteľne, logicky, dobre sa číta a je doplnená obrazovou dokumentáciou.

Z literárneho prehľadu, ako aj z doložených vlastných prác, vyplýva, že autorka má dobrý prehľad v danej oblasti. Na dokladovanie literárneho prehľadu cituje 75 prác iných autorov, z nich takmer 30% je publikovaných v ostatných 10-tich rokoch.

Má zvládnutú veľkú škálu analytických a fyzikálno-chemických metód, ako aj prácu s tkanivovými kultúrami. Použité metódy sú moderné, vo svete akceptované a používané, aj keď vyžadujú finančne náročnú techniku.

Kandidátka na docentku sa v habilitačnej práci zaoberá vplyvom experimentálnych podmienok, ktoré determinujú štruktúrne a morfológické vlastnosti amyloidných fibríl (sodné

solí Hofmeisterovej série, pH). Analyzuje štruktúru fibrilárnych agregátov pomocou jednoduchého modelu helixu so sférickými štruktúrnymi jednotkami (molekuly lyzozýmu). Identifikuje účinné inhibítory amyloidnej agregácie z nízkou cytotoxicitou, a to z radov malých molekúl (planárne a glykozylové akridíny, polyfenoly, tripeptidy) a nanočastíc (magnetické  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  a zlaté nanočastice, modifikované hovädzím sérovým albumínom resp. polysacharidom dextransom). Kandidátka potvrdila, že pre anti-amyloidnú agregáciu má význam planarita aromatického jadra molekúl, ako aj postranné reťazce. Definovala dominantné interakcie medzi inhibítormi a proteínmi, ktoré významne prispievajú k inhibičnému účinku.

Autorka prezentované výsledky vlastnej práce vhodne diskutuje so závermi citovaných autorov a vyvodzuje z diskusie adekvátne závery. V záveroch hodnotí význam nájdených nízkomolekulových inhibítorov amyloidnej agregácie a ich terapeutický potenciál v liečbe chorôb spojených s amyloidnou agregáciou proteínov.

Za najdôležitejšie výsledky považujem nájdenie netoxických proti-agregačných látok, ako aj látok schopných deštruovať už vzniknuté fibrily a ich potenciálne využitie v terapii rôznych ochorení spojených s amyloidnou agregáciou, ako napr. Alzheimerova choroba, alebo DM 2. typu, čo môže prispieť k zlepšeniu kvality života nielen staršej populácie. Veľmi významné je aj zistenie signifikantných korelácií medzi ThT fluorescenciou a fosfo-tau hladinami, čo poukazuje na možnosť využitia magnetickej kvapaliny pre skoré diagnostikovanie Alzheimerovej choroby.

Autorka výsledky svojej vedeckej práce publikovala vo viac ako 40 publikáciách v odborných časopisoch, dvoch kapitolách v monografiách, pričom tieto práce prešli dôkladnou recenziou, čo taktiež dokladuje vyspelosť Dr. Gažovej v danej problematike. Najmä treba vyzdvihnúť vysokú citovanosť prác habilitantky (viac ako 300 za posledných 5 rokov).

Na autorku mám nasledovné otázky:

1. Z termodynamického hľadiska sú amyloidné fibrily najstabilnejšou formou proteínov. Ako by ste vysvetlili tento fakt v kontexte so stabilitou natívnych foriem proteínov?
2. Je možné na základe Vašich výsledkov, týkajúcich sa účinku nanočastíc na amyloidnú agregáciu proteínov, určiť, ktorý biopolymér modifikujúci nanočastice je vhodnejší z hľadiska ich anti-amyloidnej aktivity?
3. Plánujete pokračovať v ďalšom štúdiu tejto problematiky? Ak áno, na čo sa chcete v budúcnosti zamerať?

Záver: Predložená práca je aktuálna a odborne dobre spracovaná. Potvrdzuje schopnosť autorky orientovať sa okrem svojho odboru – biofyzika a chemická fyzika aj v biochémií a biológii a jej dobrú orientáciu v metodológii výskumu látok s biomodulačnou aktivitou a ich prípadného využitia v humánnej medicíne. Publikované práce autorky sú významným prínosom a novým alebo rozširujúcim príspevkom k pochopeniu mechanizmu vzniku

amyloidných fibríl, ich úlohe v patológii niektorých ochorení, ako aj v možnosti inhibovať ich vznik resp. deštruovať už vzniknuté fibrily.

Spracovaním teoretických poznatkov, ako aj vlastných výsledkov, Dr. Gažová dokázala schopnosť odovzdať poznané ďalším poslucháčom, čitateľom, prípadne študentom. Táto schopnosť podporuje moje stanovisko k udeleniu vedecko-pedagogického titulu docent.

Predložená habilitačná práca spĺňa všetky náležitosti požadované pre práce tohto druhu, a preto odporúčam habilitačnú prácu RNDr. Zuzany Gažovej, CSc. v predloženej forme

**prijat' na habilitačné konanie  
a po úspešnej obhajobe práce a splnení ďalších náležitostí udeliť  
vedecko-pedagogický titul „docent“ v odbore 4.2.1 „biológia“.**

Doc. RNDr. Jana Muchová, PhD.  
Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie,  
Univerzita Komenského,  
Lekárska fakulta v Bratislave

V Bratislave 25.1.2016