

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra biochemických věd

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Kamila Krtilová**

Vedoucí práce: Prof. Ing. Vladimír Wsól, Ph.D.

Rok obhajoby: 2020

Garant práce:

Oponent/ka: RNDr. Jakub Hofman, Ph.D.

Název práce:

Vliv inhibice tepotinibu, entrektinibu a sapanisertibu na aktivitu vybraných reuktas z nadrodiny AKR

Rozsah práce: počet stran: 76, počet obrázků: 18, počet tabulek: 12, počet citací: >100

Hodnocení práce:

- a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: velmi dobrá
- b) Náročnost použitých metod: výborná
- c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): výborné
- d) Kvalita získaných experimentálních dat: výborná
- e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): výborné
- f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: velmi dobré
- g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: výborná
- h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: výborná
- i) Splnění cílů práce: výborné
- j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: výborné
- k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): výborná
- l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): výborná

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: V předložené diplomové práci se autorka věnuje vlivu tří vybraných proteinkinázových inhibitorů na aktivitu několika antracyklinreduktáz. Práce je logicky členěna, jazyková úroveň je velmi vysoká, vyskytuje se pouze minimum překlepů, gramatických chyb nebo nesprávných formulací. Teoretická část je velice dobře zpracována, nechybí žádné důležité informace nutné pro dobrou korelaci s obsahem části experimentální. Metodický a experimentální rozsah práce je mírně nadstandardní. Výsledky jsou pečlivě popsány a odpovídajícím způsobem diskutovány. Celková úroveň práce je velmi vysoká. Zásadní výtku mám pouze k zaměnění skupiny inhibitorů tyrozinkináz za skupinu CDK inhibitorů, která se prolíná celou prací. Jinak po obsahové ani grafické stránce k práci nemám žádné další zásadní výhrady, mám pouze několik připomínek a dotazů.

Dotazy a připomínky:

Připomínky:

- 1) V práci studujete inhibitory tyrozinkináz, ne CDK inhibitory! Záměna prolínající se celou prací velmi kazí celkový (jinak příjemný) dojem z práce.
- 2) Určitá data týkající se incidence a mortality nádorových onemocnění nejsou zcela správná, např. podíl nádorových onemocnění na celkové mortalitě populace není okolo 10 %, ale kolem 30 %. Nárůst incidence není dán nárůstem populace (incidenční čísla jsou normalizována na 100 000 osob), ale pouze stárnutím populace.
- 3) Na str. 9 uvádíte, že se daunorubicin používá pro léčbu solidních tumorů. Tímto léčivem není daunorubicin, ale doxorubicin. Chybu opakujete na str. 35.
- 4) Na str. 12 uvádíte, že se flavopiridol klinicky používá v léčbě nádorů. Flavopiridol má sice schválený sirotčí status, to však neznamená, že je schválen pro terapii. Podobnou chybu opakujete na str. 21. Z inhibitorů AKR1B1 je pro terapeutické využití schválen pouze epalrestat, zbylé tři uvedené látky nikoliv.
- 5) Na str. 16 máte špatně uvedenou zkratku breast cancer resistance proteinu. Správně má být ABCG2 (ABCG1 je zcela jiný člen rodiny). Termín rozkladný produkt uvedený na str. 27 je nevhodný. Karbonyl redukující enzymy své substráty nerozkládají.
- 6) Tvzení, že inhibitory CDK snižují eflux antracyklinů z buněk (str. 34), je příliš obecný, rozhodně to nebude platit pro všechny zástupce.
- 7) V sekci o přípravě regeneračního roztoku chybí jakékoliv údaje a koncentracích jednotlivých komponent, navíc následný popis složení reakční směsi by zasloužil samostatnou sekci.
- 8) Z popisu metod není zřejmé, zda jsou data prezentována jako jeden biologický triplikát nebo tři nezávislá měření. To je přitom velmi důležité s ohledem na možnost posouzení robustnosti a spolehlivosti dat. Nelogické mi přijde prezentování výsledků tří nezávislých opakování stanovení IC50 tepotinibu v třech samostatných tabulkách a obrázcích. Data by měla být zprůměrována a prezentována v jednom grafu/tabulce, podobně jako tomu je u stanovení hodnoty Ki (Obr. 17).
- 9) Až na výjimky v grafech chybí směrodatné odchylky.
- 10) Data z tabulek jsou téměř ve všech případech nadbytečně prezentována též ve formě grafů. Doporučuji vybrat pouze jednu formu prezentace dat. V rámci publikace by se jednalo o nepovolenou duplicitu.

Dotazy:

- 1) Jaké jsou základní rozdíly mezi CDK inhibitory a inhibitory tyrozinkináz?
- 2) Z popisu na str. 22/23 není zřejmé, jak přesně se podílí AKR1B10 na rezistenci vůči cisplatině. Pochybuji, že by to bylo dáno metabolismem léčiva. Mohla byste tuto situaci blíže vysvětlit?
- 3) Termín regenerační roztok je poněkud "chudý". Co termín obsahuje, co je regenerováno a k čemu v rámci následné enzymové reakce slouží?
- 4) V případě entrektinibu a enzymu AKR7A2 bylo pozorováno zvýšení aktivity o cca 22%. Jedná se o jev, který se opakuje i v jiných diplomových pracích na podobné téma. Ačkoliv by se pravděpodobně nejednalo o signifikantní interakci, zajímalo by mě, zda byla pro tento enzym někdy demonstrována možnost allosterické aktivace.

Celkové hodnocení, práce je: výborná, k obhajobě: doporučuji

V Hradci králové dne 17.9.2020

.....
podpis oponentky / oponenta