



## Oponentský posudek

**Název práce:** Potenciace protinádorové aktivity HPMA kopolymerních konjugátů nesoucích gemcitabin pomocí IAP inhibitorů.

**Autor(ka):** Martin Ivančík

**Stupeň kvalifikační práce:**  bakalářská  diplomová

### A) HODNOCENÍ OBSAHU PRÁCE

*Hodnocení známkou na standardní stupnici 1 až 4 (detailněji viz příloha).*

Rozsah teoretického úvodu, jeho relevance a aktuálnost	2
Preciznost popisu metodiky umožňující zopakování experimentů	1
Prezentace získaných dat a interpretace výsledků	1
Diskuze vyvozených závěrů v širším kontextu	2
Počet a kvalita literárních zdrojů, dodržení pravidel citační etiky	1

2
1
1
2
1

### B) HODNOCENÍ FORMÁLNÍ ÚPRAVY PRÁCE

*Hodnocení známkou na standardní stupnici 1 až 4 (detailněji viz příloha).*

Úprava textu, dodržování typografických pravidel	2
Srozumitelnost a jednoznačnost textu, vědecký styl vyjadřování	2
Absence laboratorního žargonu, gramatických a pravopisných chyb	2
Názornost obrázků a tabulek, úplnost jejich popisků	1
Jednotný a standardní formát citací	1

2
2
2
1
1

### C) STANOVISKO K PLAGIÁTORSTVÍ

Celkové shoda s jinými texty v databázi dle Turnitin 

32
----

 %.

Považuji práci za **ORIGINÁLNÍ**

Zdůvodnění v případě podezření na plagiátorství:

### D) STANOVISKO K OPRAVĚ CHYB

Opravný lístek **NENÍ** podmínkou obhájení práce.



## E) SLOVNÍ KOMENTÁŘ

Diplomová práce Martina Ivančíka psaná v angličtině je zaměřena na aplikaci a možnou in vitro synergii inhibitorů IAP proteinů (Smac mimetik) a analogu pyrimidinů Gemcitabinu (jak ve formě volných látek, tak i asociovaných HPMA či micelami) v potlačení růstu/vyvolání buněčné smrti 5 vybraných nádorových linií odvozených od karcinomu pankreatu, prostaty a prsu. DP obsahuje poměrně rozsáhlý, i když například např. v části Cancer Therapy zbytečně zmíněnými a s vlastní prací nesouvisejícími podkapitoly Surgery a Radiotherapy. Naproti tomu trochu postrádám více informací o regulované buněčné smrti a to nejen apoptóze - Smac mimetika mohou vyvolávat např. nekroptózu. Z prezentovaných výsledků vyplývá, že z testovaných lidských nádorových buněk jsou k působení Gemcitabinu nejcitlivější nepankreatické buněčné linie PC-3 a MDA-MB-231 a naopak k vlivu Smac mimetik LCL-161 a AZD5582 pak pankreatické linie BxPC-3 a MiaPaca-2. Obě tyto pankreatické nádorové linie byly také citlivé i k LCL-161 navázanému na HPMA polymeru prostřednictvím hydrazinové vazby, třebaže LCL-161-HYD výrazně méně efektivně indukoval v těchto buňkách buněčnou smrt. Obě Smac mimetika umocnila cytostatické/cytotoxické působení Gemcitabinu na testované buněčné linie zejména pak na MiaPaca-2 a MDA-MB-231 buňky, kde tento efekt vykazoval známky synergie. V rámci práce byla na imunodeficitních NSG myších také testována toxicita micelárních a na HPMA navázaných Smac mimetic a Gemcitabinu. Celkové hodnocení na pomezí 1-2. K diplomové práci mám několik dotazů a připomínek:

1. Striktně dělit na cytotoxický vs. Cytostatický efekt testovaných látek na vybrané nádorové buněčné linie je diskutabilní – např. pokles inkorporace  $^3\text{H}$  thymidinu do chromozomální DNA může poukazovat jak na sníženou proliferaci tak i na indukci buněčné smrti a tím pádem i jeho nižší inkorporaci. Cytotoxický a cytostatický efekt testovaných látek na buňky in vitro je možno připodobit ke spojeným nádobám v závislosti na koncentraci těchto látek. Čistě cytostatický by bylo vhodnější analyzovat např. pomocí Incucyte.
2. BxPC-3 buňky jsou relativně citlivé jak k Gemcitabinu tak i k AZD5588, avšak koaplikace těchto látek nevykazuje na rozdíl od MiaPaca-2 ani aditivní natož synergický účinek – čím si to vysvětlujete?
3. U analýzy ko-aplikace Smac mimetik a Gemcitabinu na pankreatické MiaPaca-2 buňky (Obr. 28 a 29) je a/ poměrně nízký počet živých buněk v kontrole (cca. 70%) a b/ při nárůstu mrtvých buněk na cca. 40% po aplikaci 1nM AZD5582 (Obr. 29b) nebylo zjištěno na rozdíl od ko-aplikace AZD5582 + Gem (Obr. 29d – nárůst počtu mrtvých buněk na 76%) zvýšení activity kaspázy 3. Lze to odůvodnit nedostatečnou citlivostí testu (viz Diskuze) či jinak – např. Indukce nekroptózy? Analyzovali jste aktivaci kaspáz nějakým alternativním přístupem – např. Pomocí western blotingu na štěpený PARP?
4. Asi není nejvhodnější uvádět “at a concentration of **50 000 nM**, which was comparable to the effect of the free drug” ale spíše 50  $\mu\text{M}$ ...



PŘÍRODOVĚDECKÁ  
FAKULTA  
Univerzita Karlova

## F) CELKOVÁ NAVRHOVANÁ KLASIFIKACE

výborně  velmi dobře  dobře  neprospěl(a)

**Datum vypracování posudku: 24.5.2024**

**Jméno a příjmení oponenta/-ky, podpis: Ladislav Anděra**