

Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Elišky Potůčkové

„Studium antiproliferačních účinků nových chelátorů železa“

Předkládaná disertační práce Mgr. Elišky Potůčkové se zabývá studiem protinádorové aktivity celé řady nově syntetizovaných chelátorů železa ze skupiny thiosemikarbazonů a aroylhydrazonů, ať samotných nebo v kombinaci s klinicky používanými cytostatiky. Jedná se o závažnou a vysoce aktuální problematiku s aplikačním potenciálem v terapii nádorových onemocnění. Tomu odpovídá i vysoká publikační aktivita disertantky, která je autorkou nebo spoluautorkou celkem 8 článků publikovaných v mezinárodních renomovaných časopisech a 3 manuskriptů, které v současné době procházejí recenzním řízením.

Disertační práce je koncipována jako komentovaný soubor sedmi experimentálních publikací, z nichž 4 byly již publikovány v mezinárodních periodících se souborným impaktním faktorem 14,575. V **Teoretické části** jsou přehledně shrnuty poznatky o metabolismu železa a jeho významu v rozvoji nádorových onemocnění. Dále je čtenář uveden do problematiky nádorových onemocnění, zejména pak rakoviny prsu, a to včetně dostupných forem terapie. Poslední část je věnována sloučeninám schopným chelatovat železo. Na tento oddíl navazují jasně formulované **Cíle práce**. Dosažené výsledky jsou přehledně a výstižně popsány v kapitole **Komentáře k pracím**, která se opírá o jednotlivé publikace zařazené do disertační práce, a následně diskutovány v části nazvané **Souhrnná diskuse. Závěry** odpovídají vytčeným cílům, které tak byly beze zbytku splněny.

Po formální i obsahové stránce je disertační práce velmi pěkně a pečlivě zpracována. Počet překlepů nepřekračuje míru obvyklou u tohoto typu práce. Z hlediska vědecko-výzkumné úrovně se jedná o práci kvalitní, v níž uchazečka prokázala schopnost soustředěně řešit vytčené cíle a získat cenné výsledky. Jedná se o práci interdisciplinární, jejíž řešení přineslo významné vědecké výstupy s jasným aplikačním potenciálem. Kvalitních výsledků bylo dosaženo i díky spolupráci v rámci centra UNCE a rovněž se dvěma zahraničními pracovišti (Univerzita v Sydney, Austrálie; Slezská Univerzita, Polsko).

K práci mám následující formální **připomínky**:

Předkládaná práce je přehledně a čtivě sepsaná. Nicméně jako v každé práci většího rozsahu lze i zde nalézt některé formální nedostatky. Vedle ojedinělých překlepů (např. str. 27 „hepatocelulární“, str. 38 „4-hydroperoxyklofosfamid“, str. 44 „venrikulárních“, „apopózy“) a chyb (str. 16 „lysozom“, str. 25 „tyrozilový radikál“, str. 46 „rešerže“) se v textu objevují i zvláštní formulace a nestandardní slovní spojení – „ketonická část molekuly“ (str. 35-47), „divalentní ionty“ (str. 12), „esej v buňkách“ (str. 43), „byla signifikantně nezměněná hladina glutathionu“ (str. 44), „působí antiproliferačně až v koncentracích srovnatelných s jeho nespecifickou toxicitou“ (str. 41) nebo „desferrioxamin poskytoval protekci“ (str. 48). V česky psaných vědeckých textech by bylo lepší se přidržet závazného pravopisu chemických a biochemických sloučenin, který pro enzymy připouští pouze koncovku –asa, zvláště když v textu používáte konzervativní pravopis u mnoha chemických sloučenin (např.

str. 30. „ethylendiamintetraoctová kyselina“, str. 44 „glutathion“). Názvy enzymů se v českém jazyce navíc píší dohromady (např. str. 13, 24-25 „ribonukleotid reduktáza“), stejně jako názvy některých chemických substituentů (např. str. 46 „nitro skupina) a sloučenin (str. 4 „salicylaldehyd isonikotinoyl hydrazon“). Názvy „curcumin“ (str. 27) a „calcein“ (str. 41) by měly být psány s „k“. Stupňování některých přídavných jmen v textu evokuje anglický jazyk (např. str. 18 „nejvíce heterogenní“, str. 26 „více lipofilní“, str. 40 a 50 „nejvíce antiproliferačně aktivní“). Seznam použité literatury obsahuje 189 recentních citací. V této části práce panuje nejednotnost v používání celých názvů a zkratk časopisů.

Přes všechny připomínky mohu konstatovat, že zmiňované drobné nedostatky nesnižují vědeckou hodnotu předkládané práce.

K autorce mám následující **dotazy**:

- 1) Na straně 20 autorka uvádí, že „exemestan je steroidní inhibitor aromatázy, který je nekompetitivní, a jeho navázání vede k degradaci enzymu“. Mohla byste blíže popsat působení nekompetitivních inhibitorů např. s ohledem na vratnost jejich vazby na molekulu enzymu? Působí tímto způsobem i exemestan?
- 2) Součástí práce je i studie zaměřená na katalytický inhibitor topoisomerasy II dexrazoxan. V souvislosti s tím bych se chtěla zeptat, jakým mechanismem působí dosud popsané inhibitory topoisomerasy II a co si představujete pod pojmem katalytický inhibitor?
- 3) Mohla byste popsat biotransformaci chelátoru Bp4eT (str. 41)? Jaké enzymy se na ní podílejí a jaké metabolity byly zatím identifikovány?
- 4) Mohla byste vysvětlit pojem „redoxní cyklení železa“ (str. 43)?
- 5) Plánujete ověření účinnosti nejnadějnějších struktur i v experimentech *in vivo*?

Závěr

Předkládanou práci hodnotím jako kvalitní vědeckou studii, která splňuje veškeré požadavky kladené na disertační práci. Uchazečka prokázala schopnost a připravenost k samostatné vědecké práci. Doporučuji tedy, aby byla předložená disertační práce přijata k obhajobě a aby byl na základě úspěšné obhajoby Mgr. Elišce Potůčkové udělen akademický titul Ph.D.

V Hradci Králové, 11.8.2014

doc. PharmDr. Iva Boušová, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta