



## KATEDRA BIOCHEMIE

Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta  
Hlavova 2030  
CZ-128 40 Praha 2

### Posudek na disertační práci Mgr. Martina Ambrože

Posuzovaná disertační práce Mgr. Martina Ambrože, nazvaná „**Seskviterpeny v protinádorové terapii**“, je koncipována jako komentovaný soubor 9 experimentálních prací a jednoho přehledového článku, z nichž 6 již bylo publikováno v mezinárodních periodících s impaktním faktorem. Disertant je na třech článcích uveden jako první autor. Dále je spoluautorem dalších tří vědeckých publikací. Dle scientometrických parametrů uvedených na WOS má disertant h index 3 a jeho práce byly již 17x citovány jinými autory.

Jednotlivou myšlenkou předkládané práce, která je sepsána v českém jazyce, je komplexní problematika studia účinků vybraných seskviterpenů podávaných samotně nebo v kombinacích s protinádorovými léčivými na nádorové buňky a na tumory implantované myším. Práce je předepsaným způsobem členěna a obsahuje všechny závazné oddíly: „Abstrakt“ (v českém a anglickém jazyce), „Úvod“, „Teoretická část“, „Cíle práce“, „Komentáře k publikacím“, „Závěry“, „Seznam použité literatury“ a „Seznam zkratk“. Součástí práce jsou plné texty všech deseti prací.

„Teoretická část“ logicky seřazenými informacemi čtenáře uvádí do problematiky nádorového onemocnění, jeho vzniku a terapie. Vedle popisu běžných chemoterapeutik se autor se zaměřil na terpeny a jejich účinky na rakovinné buňky. Dále disertant popisuje a vysvětluje podstatu kombinované chemoterapeutické léčby. Následují přehledně formulované „Cíle práce“. Na tento oddíl navazuje nejdůležitější část práce, „Komentáře k publikacím“, kde jsou naznačeny experimentální přístupy a především shrnuty dosažené výsledky jednotlivých studií.

Experimentální práce se zaměřuje jak na studium antiproliferačních účinků silice z voskovníku červeného (MEO) a jejích komponent na střevní nádorové linie a izolované hepatocyty, tak na efekt kombinované aplikace cytostatik (např. doxorubicinu, DOX) a vybraných seskviterpenů. Oceňuji, že pokusy byly provedeny na izolovaných buňkách, buněčných liniích a též na nádorech *in vivo*. Jedním z důležitějších výsledků bylo zjištění, že díky kombinaci MEO s DOX je zvýšen účinek DOX na produkci reaktivních forem kyslíku (ROS) v nádorové linii, zatímco v nenádorových buňkách vliv MEO na toxicitu DOX a produkci ROS nebyl významný. Účinnou komponentou MEO je seskviterpen, karyofenylen oxid (CAO), a to zejména z pohledu potenciace antiproliferačního efektu DOX, 5-fluorouracylu a oxaliplatinu v nádorových buněčných liniích. Navíc autor testoval modulační účinky vybraných seskviterpenů na biotransformační enzymy *in vitro* a *in vivo*. Seskviterpen CAO, podobně jako další testované terpeny, vykazoval schopnost inhibovat CYP3A4 a po podání potkanům navodil indukci tohoto enzymu. Díky komplexnímu přístupu byly získány výsledky, které významně rozšiřují naše znalosti v oblasti aplikace seskviterpenů v protinádorové terapii a jejich možných lékových interakcí.

Hodnotím-li vědeckou úroveň a přínos práce pro základní badatelský a orientovaný základní výzkum, je třeba konstatovat, že se jedná o práci nadprůměrnou, v níž disertant dokázal soustředěně řešit vytčené cíle a získat hodnotné výsledky. Komplexní řešení přineslo významné vědecké výstupy s možným aplikačním potenciálem.

K autorovi mám následující připomínky:

Předkládaná práce je přehledná a čtivá. Sepsána je celkem pečlivě bez překlepů. Vytknout je možno snad jen některé neobratné a nejasné formulace a dále nomenklaturní nedostatky. Za všechny uvádím např. zavádějící formulaci: “Terpeny jsou látky přírodního původu složené z pěti izoprenových jednotek“ (str. 19) nebo nevhodné používání koncovky –áza v názvech enzymů (přestože se ve vědecké literatuře doporučuje koncovka –asa), „tymidin“ místo thymidin (str. 16) a „metylové“ místo „methylové“ (str. 19). Dojem z předkládané práce ovlivňuje i způsob uvádění literárních zdrojů v oddílu „Seznam použité literatury“. Časopisy jsou presentovány jak formou zkratk s variací velkých a malých písmen, tak jejich plným názvem.

Závěrem této části posudku mohu konstatovat, že zmiňované drobné nedostatky nikterak nesnižují vědeckou hodnotu předkládané práce.

K autorovi mám následující dotazy:

1. Vysvětlíte důvod, proč je MEO schopná zvyšovat intracelulární koncentraci DOX i jeho množství v buněčném jádru nádorových buněk, ale nezvyšuje množství DOX v hepatocytech?
2. Čím je způsobeno to, že některé seskviterpeny vykazují v normálních buňkách antioxidační účinky a naopak v nádorových buňkách účinek pro-oxidační?
3. Lze očekávat, že karyofenolen oxid podaný v terapeutické dávce dosáhne systémové koncentrace, která by mohla inhibovat metabolismus léčiva např. midazolamu či ovlivnit fyziologickou konverzi testosteronu?

Závěrem je možno konstatovat, že Mgr. Martin Ambrož prokázal jak velmi dobrou orientaci ve studované problematice, tak schopnost vědecké práce, včetně publikace získaných výsledků v impaktovaných mezinárodních časopisech. Při řešení studované problematiky byly získány originální výsledky naznačující možné aplikace seskviterpenů v terapii nádorového onemocnění.

Předkládanou práci hodnotím jako kvalitní vědeckou studii, která splňuje veškeré požadavky kladené na disertační práce. Uchazeč prokázal schopnost a připravenost k samostatné činnosti v oblasti výzkumu a vývoje. V souladu ustanovením Studijního a zkušebního řádu UK, potvrzují, že práce byla objektivně a kriticky hodnocena a byla shledána jako vyhovující. Proto doporučuji, aby byla disertační práce přijata k obhajobě a aby na základě úspěšné obhajoby byl Mgr. Martinu Ambrožovi udělen akademický titul Ph.D.

V Praze 6.11.2017

Prof. RNDr. Petr Hodek, CSc.