

Posudek oponenta diplomové práce

Jméno a příjmení uchazeče/ky: **Bc. Marek Wilhelm**

Název práce: **Vliv cytochromů P450 na metabolismus protinádorových léčiv vázaných v apoferritinové nanočástici**

A. Bodové hodnocení jednotlivých aspektů práce (označte právě jednu z možností)

1. Rozsah DP a její členění	
<input checked="" type="checkbox"/>	A - přiměřené, odpovídají charakteru DP a významu jednotlivých částí
<input type="checkbox"/>	B - nevyrovnané, členění není logické n. rozsah jednotlivých částí nekoresponduje s jejich významem
<input type="checkbox"/>	C - uspokojivé, rozsah některých částí nedostačuje
<input type="checkbox"/>	N - nedostatečné

2. Odborná správnost	
<input type="checkbox"/>	A - výborná, bez závažnějších připomínek
<input checked="" type="checkbox"/>	B - velmi dobrá, s ojedinělými drobnými závadami (nejasnost výkladu, chyby ve vzorcích nebo chemických názvech, nedokonalý popis metod nebo výsledků)
<input type="checkbox"/>	C - uspokojivá, s četnějšími drobnými závadami
<input type="checkbox"/>	N - nevyhovující, s hrubými chybami

3. Uvedení použitých literárních a j. zdrojů	
<input checked="" type="checkbox"/>	A - bez připomínek, všechny převzaté údaje s citací zdroje, celkový počet citací odpovídá charakteru práce
<input type="checkbox"/>	B - uspokojivé, s občasnými neobratnostmi zejm. v umístění odkazů, nebo s celkově nižším počtem citací
<input type="checkbox"/>	C - s vážnějšími závadami, např. převažují "nestandardní" odkazy na učebnice, přednášky, webové stránky, nebo se ojediněle vyskytuje opominutí odkazu na zdroj převzatých dat
<input type="checkbox"/>	N - nevyhovující, velmi málo citací, ev. rysy plagiátu (časté opomíjení odkazu na zdroj převzatých dat, popř. opsání velkých částí textu)

4. Jazyk práce	
<input type="checkbox"/>	A - výborný, práce je napsána čtivě a srozumitelně, bez závažnějších gramatických n. pravopisných chyb
<input checked="" type="checkbox"/>	B - velmi dobrý, ojedinělé stylistické neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby
<input type="checkbox"/>	C - uspokojivý, četnější slohové neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby, ojediněle se vyskytují obtížně srozumitelné n. nejednoznačné formulace
<input type="checkbox"/>	N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami

5. Formální a grafická úroveň práce	
<input checked="" type="checkbox"/>	A - výborná, bez překlepů a chyb ve formátování
<input type="checkbox"/>	B - velmi dobrá, ojedinělé chyby formátu citací, překlepy, chybějící zkratky apod.
<input type="checkbox"/>	C - uspokojivá, s ojedinělými většími (např. vynechání stránky) nebo četnějšími drobnými chybami
<input type="checkbox"/>	N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami

Případný slovní komentář k bodům 1 až 5:

Rozsah diplomové práce a její členění odpovídají charakteru a požadavkům práce (**hodnocení A**).

K bodu **Odborná správnost** mám výhrady, kvůli kterým dávám **hodnocení B**. Kapitola zaměřená na moderní postupy v léčbě nádorů neodpovídá aktuálním poznatkům, použitými zdroji jsou odborné knihy z let 2011 a 2013, ale bylo by vhodnější čerpat z recentních přehledových publikací. *Jako příklad uvádím kapitolu 1.5.2, kde je na str. 25 uvedeno, že u cílené léčby zaměřené na inhibici regulačních proteinů buněčného cyklu jako jsou cyklin-dependetní kinasy, proteinkinasa mTOR a proteasom, má klinické využití pouze inhibice proteasomu. Přitom při léčbě karcinomu ledvin je již běžně používaný přípravek inhibující mTOR (lék Torisel).* Na druhou stranu ale v teoretickém úvodu oceňuji vlastní grafy znázorňující prevalenci, incidenci a mortalitu nádorových onemocnění (*Obr. 1.1 – 1.3 na základě údajů ÚZIS*) a vlastní struktury léčiv a metabolitů (*Obr. 1.6 – 1.8. upraveny v programu ChemSketch*). Dále ve výsledcích v grafu znázorňujícím množství metabolitů ellipticinu tvořených jaterními mikrosomy je v popisku jednotky uveden chybně CYP3A4 (*str. 48, Obr. 4.5*). Navrhuji tuto nepřesnost opravit formou opravného lístku. Celkově jsou v práci jen ojedinělé drobné nepřesnosti - *mezera mezi hodnotou a jednotkou v případě mM koncentrace, chybí upřesnění koncentrace (v/v) u MetOH (str. 40, tab. 3.3) nebo neúplnosti - nikde není zmíněno, jak vypadaly kontroly, které neobsahovaly léčivo a nebo proteiny a v případě ellipticinu není uvedeno, zda kontroly bez NADPH uvedené v grafech byly při pH 7,4 a nebo při pH 6,5 a jestli se lišily.*

Uvedení použitých literárních a jiných zdrojů je vyhovující. Zaznamenala jsem pouze jeden případ nevhodného umístění citace - *str. 36, Tab. 3.1 (hodnocení A)*.

Jazyk práce hodnotím stupněm **B**. Místy se vyskytují slohové neobratnosti, které ztěžují pochopení textu. Trochu nešikovně jsou používány zkratky pro apoferritin s enkapsulovaným léčivem doxorubicinem nebo ellipticinem (*je používáno Dox v ApoDox místo Dox v Apo nebo pouze ApoDox a obdobně u Elli*). Naopak vhodné je zavedení zkratk pro jaterní mikrosomy kontrolních a premedikovaných potkanů (*např. SUD pro mikrosomy potkanů premedikovaných sudanem I*). Zaregistrovala jsem pouze jeden chybějící výklad zkratky (*pro AKT kinasu*) a jeden nevhodně umístěný odkaz na obrázek (*str. 46, odkaz na Obr. 4.4*).

Poslední bod **Formální a grafická úroveň práce hodnotím** stupněm **A**. V textu je jen minimum překlepů a nedokonalostí formátování (*nekonzistentní zarovnání popisků u obrázků, rozmazaný text v obr. 1.9 na str. 27, splývající popisky os v grafech ve výsledkové části*).

Celkově diplomovou práci Marka Wilhelma považuji za vyhovující – problematika je čtivě a srozumitelně zpracována, cíle jsou jasně definovány, je uveden veškerý použitý materiál a přístroje, provedené experimenty jsou řádně popsány, výsledky jsou přehledně prezentovány a logicky okomentovány, závěry jsou shrnuty ve výstižných bodech a z provedené kontroly je zřejmé, že se nejedná o plagiát. **Práci doporučuji k přijetí a navrhuji klasifikaci “výborně”.**

B. Obhajoba

Dotazy k obhajobě

1. Myslíte, že obecně po tzv. kurativním zásahu u onkologického pacienta (*např. po úplném chirurgickém odstranění nádoru*) už nemůže dojít k recidivě onemocnění? Narážím na obrázek znázorňující léčebné onkologické metody (*str. 14, Obr. 1.4*), ve kterém od kurativní léčby vede šipka pouze k definitivnímu uzdravení pacienta.
2. Prosím, vysvětlete následující detaily provedených experimentů: Proč byly sledované reakční směsi inkubovány právě při 37°C? Proč byl v případě léčiva Dox použit NADPH generující systém a u Elli NADPH?
3. Testovali jste během analýzy množství metabolitů Elli při pH 6,5 a použití CYP3A4 nebo CYP3A4 s koexprimovaným cyt b5, jestli jsou změny signifikantní vůči kontrole bez NADPH? Z grafu (*str. 50, Obr. 4.6 B*) je zřejmé, že např. množství 12-hydroxyellipticinu při použití volného Elli je při pH 6,5 stejné jako v kontrole bez NADPH. Můžete tuto skutečnost nějak vysvětlit?
4. Co plyne z výsledků vaší práce pro potenciální klinické využití ApoDox resp. ApoElli?

Stanovisko k opravě chyb v práci:

opravný lístek/oprava v textu **JE** / **NENÍ** (zakroužkujte) podmínkou přijetí práce

C. Celkový návrh

Navrhovaná celková klasifikace: **výborně**

Datum vypracování posudku: **9. 7. 2020**

Jméno a příjmení, podpis oponenta (SIS): **Mgr. Renata Ptáčková, Ph.D.**