

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra biochemických věd

Studijní program: Zdravotnická bioanalytika

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Bc. Lucie Čermáková**

Vedoucí práce: RNDr. Eva Novotná, Ph.D.

Rok obhajoby: 2020

Garant práce:

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

Název práce:

Vliv akalabrutinibu a ibrutinibu na účinek daunorubicinu v nádorových buňkách

Rozsah práce: počet stran: 88, počet obrázků: 15, počet tabulek: 17, počet citací: >100

Hodnocení práce:

- a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: výborná
- 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: velmi dobrá
- 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 inhibičnímu vlivu akalabrutinibu a ibrutinibu na aktivitu AKR1C3 v buňkách a studiu možného využití této interakce pro překonání rezistence k daunorubicinu. Prezentované experimenty navazují na výsledky získané na úrovni rekombinantního enzymu v předchozích diplomových pracích. 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. Cením si toho, že bez ohledu na svůj studijní obor kandidátka prokázala skvělou orientaci ve farmakologickém tématu. Metodický a experimentální rozsah práce je mírně nadstandardní. Výsledky jsou pečlivě popsány a odpovídajícím způsobem diskutovány. Celková úroveň práce je velmi vysoká. Po obsahové ani grafické stránce k práci nemám žádné vyložené zásadní výhrady, mám pouze několik připomínek a dotazů.

Dotazy a připomínky:

Připomínky:

- 1) V práci by mělo být sjednoceno psaní s/z.
- 2) V textu na str. 24 a v obr. 2 je zmíněna údajná důležitá role enzymů AKR1C1 a AKR1C2 v redukci antracyklinů. Ve skutečnosti ale tyto enzymy vykazují mizivou aktivitu vůči těmto léčivům.
- 3) Na str. 35 by v úvodní stati o interkalaci měl zaznít výsledný mechanismus účinku, jímž je inhibice replikace a transkripce. Na konci podkapitoly u vlivu na topoizomerázu to již zmíněno je.
- 4) Vzhledem k opakovaným zmínkám o zvýšeném kardiotoxickém efektu alkoholových metabolitů antracyklinů bych očekával v kapitole 2.3.4 podrobnější vysvětlení tohoto jevu. V textu je to však zcela opomenuto.
- 5) Metodické postupy jsou popsány možná až příliš detailně. Příkladem může být redundantní popis počítání buněk - stačilo by zmínit, že buňky byly spočítány pomocí Bürkerovy komůrky. Dále je zbytečné např. uvedení objemu zkumavek nebo uvedení objemu při ředění látek. Některé důležité informace naopak chybí (např. je zvykem uvádět, jaké rozmezí čísel pasáží bylo použito nebo zda buňky byly testovány na přítomnost mykoplasmat).
- 6) V popisu na str. 56 by mimo popisu varianty, která je považována za 100%, měl být rovněž popis varianty, která slouží jako 0% aktivity (tedy prázdný pCI).
- 7) Nechápu duplicitní uvádění výsledků ve formě tabulky i grafu. Prezentace dat pouze v grafu je bohatě dostačující. V rámci odborné publikace by se jednalo o nepovolenou duplicitu.
- 8) V popisu výsledků na str. 66 uvádíte, že ibrutinib zvyšuje citlivost KG1alfa buněk vůči všem koncentracím daunorubicinu, avšak statisticky významné jsou rozdíly pouze u prvních tří koncentračních bodů. Tuto nesprávnou interpretaci dále opakujete na str. 70 a 71. Pokud není přítomná statisticky významná změna, žádný děj z vědeckého pohledu nenastává (!).

Dotazy:

- 1) Existují nějaké experimentální nebo klinické studie hodnotící efekt kombinace antracyklinů s ibrutinibem/akalabrutinibem? Pokud ano, jaké jsou výstupy?
- 2) Použití modelu KG1alfa je poněkud problematické, protože neumožňuje přesně definovat, zda za případným synergickým kombinačním efektem stojí interakce na AKR1C3 nebo jiné mechanismy. Jaké jiné modely a metodiky byste mohla zvolit, aby se tuto hypotézu podařilo spolehlivě dokázat?

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

V Hradci králové dne 17.9.2020

.....
podpis oponentky / oponenta