

Posudek oponenta bakalářské práce

Jméno a příjmení uchazeče/ky: Kateřina Běhalová

Název práce: Biokompatibilní polymerní nanomateriály s nesteroidními léčivými v protizánětlivé terapii

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

1. Rozsah BP a její členění	
x	A - přiměřené, odpovídají charakteru BP a významu jednotlivých částí
	B - nevyrovnané, členění není logické n. rozsah jednotlivých částí nekoresponduje s jejich významem
	C - uspokojivé, rozsah některých částí nedostačuje
	N - nedostatečné

2. Odborná správnost	
x	A - výborná, bez závažnějších připomínek
	B - velmi dobrá, s ojedinělými drobnými závadami (nejasnost výkladu, chyby ve vzorcích nebo chemických názvech, nedokonalý popis metod nebo výsledků)
	C - uspokojivá, s četnějšími drobnými závadami
	N - nevyhovující, s hrubými chybami

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

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

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

Případný slovní komentář k bodům 1. až 5. :

Bakalářskou práci “Biokompatibilní polymerní nanomateriály s nesteroidními léčivy v protizánětlivé terapii” vypracovala Kateřina Běhalová pod vedením RNDr. Tomáše Etrycha, DSc. na ústavu Makromolekulární chemie AV ČR. Práce je poměrně rozsáhlá (cca 60 stran) a obsahuje vlastní původní výsledky (tzn. nejedná se toliko o literární rešerši). Cílem práce bylo připravit polymerní konjugáty založené na HPMA kopolymerním nosiči nesoucí deriváty kyseliny acetylsalicylové (ASA) potenciálně využitelné pro terapii zánětlivých onemocnění. Původní záměr připravit hydrazid ASA, využitelný pro vazbu na HPMA kopolymer nesoucí ketoskupiny, se ukázal jako neproveditelný z důvodu deacetylace ASA na kyselinu salicylovou při finálním kroku odstraňování chránící Boc skupiny. Byly proto syntetizovány tři deriváty ASA, v práci označované jako FAB, OAB a OFAB, nesoucí ketoskupinu umožňující navázání těchto derivátů ASA na HPMA kopolymerní nosič nesoucí hydrazidové skupiny pomocí pH-labilní hydrazonové vazby. Všechny tři takto připravené deriváty ASA byly úspěšně navázány na HPMA kopolymer. Připravené polymerní konjugáty byly charakterizovány z hlediska jejich M_n a M_w , polydisperzity a obsahu navázaného léčiva. Byla studována rychlost hydrolýzy připravených derivátů ASA a kinetika uvolňování derivátů z polymerního nosiče při pH 7,4 a 5,0. Dále byly taktéž testovány základní biologické aktivity. Bylo zjištěno, že z připravených ketoderivátů ASA má nejvyšší farmakologickou aktivitu, měřenou jako inhibice enzymové aktivity COX-1, derivát OAB. Hodnota IC_{50} pro tento derivát však byla více než řádově vyšší než pro nemodifikované původní léčivo ASA. Žádný z připravených derivátů ASA nevykazoval cytotoxicitu (LDH assay) v buněčné linii RAW 264.7 v rozsahu testovaných koncentrací 0,5 - 1,5 mM.

Práci hodnotím jako velmi kvalitní a zdařilou. Práce je velmi precizní a promyšlená ve své chemické části, drobné výhrady mám v její biologické části, zejména pak v literárním přehledu práce. Zde se nacházejí některé nepřesnosti a neobratná vyjádření např. v popisu vzniku a mechanismu progresu revmatoidní artritidy. Kateřina Běhalová vykonala velké množství experimentální práce od syntézy derivátů ASA a HPMA kopolymerních nosičů, přes jejich fyzikálně-chemickou charakterizaci, studium kinetiky uvolňování navázaných léčiv až po základní testování jejich biologické aktivity. Celkově považuji práci v rámci kategorie bakalářských prací za kvalitativně nadprůměrnou a doporučuji práci k přijetí do oponentního řízení a udělení titulu Bc. před jménem.

B. Obhajoba

Dotazy k obhajobě

1. V literárním přehledu autorka uvádí, že acetylací COX-2 (mechanismus farmakologické aktivity ASA) je ASA schopna indukovat biosyntézu resolvinů. Mohla by autorka popsat molekulární mechanismus, a to zejména z hlediska signalizace a regulace genové exprese? V této části práce bohužel chybí citace. Ta je až u konstatování, že indukce syntézy resolvinů může být potenciálně zajímavá z medicínského hlediska.
2. Proč byla testována cytotoxicita (LDH assay) připravených derivátů ASA jen ve velmi úzkém rozsahu koncentrací a nebyla stanovena IC_{50} ? Byla limitou nějaká technická (např. omezená vodorozpustnost připravených derivátů), nebo předpoklad, že nejvyšší testovaná koncentrace 1,5 mM nikdy nebude v případných následujících studiích *in vitro* či *in vivo* překročena?
3. Je skutečně nutné navazovat deriváty ASA na HPMA kopolymerní nosič pomocí pH labilní hydrazonové vazby? Nebylo by postačující uvolňování ASA hydrolýzou esterové vazby připravených derivátů ASA?

Stanovisko k opravě chyb v práci:

opravný lístek/oprava v textu **NENÍ** podmínkou přijetí práce

Stanovisko k výsledku automatické antiplagiátorské kontrole práce aplikací „TURNITIN“:

procento shody s jinými texty v databázi

jedná se o **PRÁCI ORIGINÁLNÍ**

C. Celkový návrh

Navrhovaná celková klasifikace: **výborně**

Datum vypracování posudku: 19.7. 2021

Jméno a příjmení, podpis oponenta (SIS): RNDr. Marek Kovář, PhD.