

OPONENTSKÝ POSUDEK

Oponovaná práce: Disertační práce, UNIVERZITA KARLOVA, Lékařská fakulta v Hradci Králové
Název práce: Studium protinádorového účinku nových nízkomolekulárních inhibitorů PIKK
Autor práce: Ing. Monika Kulhavá
Školitel: prof. MUDr. Martina Řezáčová, Ph.D.
Autor posudku: Prof. Ing. Jaromír Vinklárek, Dr.

Navzdory neustálému poklesu úmrtnosti, souvisejícímu s rozvojem medicíny počátkem 90. let, obsazují nádorová onemocnění jedny z prvních příček nejčastějších příčin úmrtí na celém světě. Chemoterapie, spolu se strategiemi jako je chirurgické odstranění nádoru a radioterapie, představují prozatím hlavní formu léčby rakoviny. Hlavním cílem mnoha konvenčních protinádorových látek je molekula DNA. Mechanismy, kterými buňka opravuje poškozenou DNA, jsou na jednu stranu pro život buňky nepostradatelné, na druhou stranu tím snižují efekt používaných cytostatik. Překládaná disertační práce tak je tak příspěvkem do stále aktuálního tématu řešícího studium cytotoxického efektu nově syntetizovaných sloučenin a jejich molekulárního mechanismu účinku.

Disertační práce je zpracována klasickým členěním. Obecný úvod následuje teoretická část, poté jsou vymezeny cíle práce, načez experimentální část a výsledky a diskuse dávají možnost posoudit naplnění vytyčených cílů. Práce je zakončena krátkým závěrem obsahující shrnutí nejdůležitějších výsledků. Vyjma anglického abstraktu je práce napsána v jazyce českém, a to na vynikající úrovni s nízkým výskytem překlepů, gramatických chyb a neobratných formulací. Mám jen malou připomínku k formátu odkazů na literaturu, kde bych volil spíše číselný formát. Jen pro příklad. Na stránce 39 je několikrát uvedena formulace „Davidson et al. popisují, ... dospěli, ... v jiné studii“ bez upřesnění o kterou publikaci se jedná. V literatuře jsou uvedeny tři. Pak snadno může dojít i k chybě kdy strana 40 druhý řádek je uvedena literatura Davidson at al. 2012b a ta v seznamu literatury chybí. Co se grafického zpracování týče, všechny uvedené obrázky vykazují výbornou kvalitu a vhodně doprovázejí text. Proto jen trochu zamrzí formátově zcela odlišné seznamy testovaných látek převzatých přímo z původních prací.

Uvedené výsledky jsou součástí dvou publikací ve vědeckých časopisech se slušným impakt faktorem (IF 4,3 a 4,8), kde je v jednom případě studentka uvedena na prvním místě autorského kolektivu. Prezentované výsledky tedy již byly podrobeny náročným oponentním řízením a tím je potvrzena i vysoká odborná hodnota prezentovaných výsledků. Získané výsledky doktorandka aktivně

prezentovala v rámci odborných konferencí. Dále je i spoluautorkou další odborné publikace přímo nesouvisející s disertační prací.

Na kandidátku mám několik dotazů, které mi vyvstaly během čtení dizertační práce.

- Na straně 56 je uvedeno „Deriváty 10a, 10c, 10g a 10i nezpůsobily v kombinaci s doxorubicinem významné snížení počtu viabilních buněk oproti samotnému doxorubicinu. I přesto, že u těchto derivátů nedošlo v kombinaci s doxorubicinem ke snížení počtu životaschopných buněk, můžeme předpokládat, že tyto inhibitory mohou působit v kombinaci s jiným typem protinádorového léčiva nebo na odlišnou nádorovou linii.“ Máte pro toto tvrzení nějaký důkaz?

- Na několika místech je v práci uvedeno, že se v případě nově připravených a testovaných látek jedná o sloučeniny s lepší rozpustností. Okomentujte tuto skutečnost s ohledem na provedené biologické testy.

Zmíněné dotazy a komentáře se nesnaží zpochybnit kvalitu předložené disertační práce. Závěrem mohu tedy jednoznačně konstatovat, že předložená disertační práce splnila plánované cíle a publikační aktivita doktorandky svědčí o její schopnosti tvořivé vědecké práce. Doporučuji proto přijmout práci jako podklad k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby udělit Ing. Monice Kulhavé titul Ph.D.

V Pardubicích 3.5.2023

Jaromír Vinklárek