

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra biochemických věd

Studijní program: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví (LDZ)

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2024

Autor/ka práce: **Bc. Patricie Hrbáčová**

Vedoucí práce: Mgr. Lenka Laštovičková, Ph.D.

Konzultant/ka:

Oponent/ka: PharmDr. Eduard Jirkovský, Ph.D.

Název práce: **Potenciální role inhibitoru tipifarnibu v léčbě akutní myeloidní leukemie**

Rozsah práce: 72 stran, 16 obrázků, 6 tabulek, 94 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | velmi dobrá |
| b) Náročnost použitých metod: | výborná |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | velmi dobré |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | výborná |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | výborné |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | výborná |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | výborná |
| i) Splnění cílů práce: | výborné |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | velmi dobré |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | velmi dobrá |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | velmi dobrá |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Posuzovaná práce popisuje vliv tipifarnibu na inhibici vybraných enzymů ze skupiny aldoketoreduktáz a dehydrogenáz/reduktáz s krátkým řetězcem, které se podílejí na metabolizaci antracyklinů na alkoholické metabolity (zde daunorubicinu na daunorubicinol), která se podílí na vzniku rezistence nádorových buněk. Teoretická část obsahuje velmi detailní popis, na mnoha místech až moc podrobný a nadbytečný, což spolu s použitými formulacemi činí text ne zcela dobře čitelný. Použité formulace jsou nepřirozené, nedá se určit, zda autorka správně pochopila význam citovaného zdroje či jde jen o špatnou formulaci (viz připomínky v bode 2 níže). Tuto skutečnost pokládám za slabší stránku práce, která po výsledkové stránce je výborná, výsledky jsou zajímavé a cenné. Stejně tak je nutné ocenit autorčino zvládnutí použitých metod, které nejsou zrovna jednoduché a vyžadovaly jistě od autorky hodně snahy a pečlivosti. Cíle práce byly jasně definovány a splněny. Jen bych poznamenal, že v tomto ohledu mi přijde název práce „proti akutní myeloidní leukemii“ trochu zavádějící, protože v práci nebyl použit žádný model AML, jen enzymy, které ale nejsou výlučně spojené s tímto onemocněním, takže název mohl být více obecnější.

Celkově hodnotím práci jako velmi zdařilou, obsahová stránka v hodnocení převládla nad formální. Práci taktéž doporučuji uznat jako práci rigorózní.

Dotazy a připomínky:

- 1) Z mého pohledu je ve spojené kapitole výsledky a diskuze až moc základních informací z teoretické (např. kdy byl tipifarnib schválen FDA) a metodické části (základní principy reakce), aniž by diskutoval výhodnost dané zvolené metody oproti jiné. *(jelikož daný formát členění byl dle instrukce školitelky, nehodnotím, ale pouze zmiňuji)*. Grafická úroveň práce je ale výborná.
- 2) Příklady nešikovných formulací:
 - a. Popis toxického působení ANT přes oxidační stres na str. 18 uvádí, že *„...mimo to tvoří daunorubicin s ionty Fe^{2+} a Cu^{2+} chelátové komplexy, které působí také jako silné volné radikály...“* a v následující kapitole na téže stránce to doplňují formulace, např. že *„vzniklé chelátové komplexy poškozují lipidy, proteiny a nukleové kyseliny.“* Zmiňované komplexy nejsou žádné silné volné radikály, tam jen iniciují reakci s kyslíkem a vodou a vznikají opravdu toxické a vysoce reaktivní hydroxylové radikály aj.
 - b. Interpretace významu nízké IC_{50} v diskuzi na straně 47 interpretující zacílení látky na rakovinné v porovnání oproti ostatním zdravým buňkám, a tudíž způsobení nižší systémové toxicity není správné. Hodnota IC_{50} na tyto aspekty nemá vliv, viz antracykliny a jiná cytostatika.
- 3) V části výsledků a diskuze jsou většina citovaných prací předchozí diplomové práce či články ze skupiny, které se podobnými inhibitory na daných enzymech zabývají delší dobu. Zajímalo by mě, jak je mezinárodně toto téma (látky a cílové enzymy) aktuální a studované?
- 4) Na obr. 9. mě zaujalo, jak velký efekt má DMSO (2 %v reakci) na neinhibovanou reakci. Jak je tato koncentrace relevantní pro klinické použití, nezkrusuje 2% DMSO moc výsledky?
- 5) Jsou nějaké nevýhody lineárního vynesení kinetických dat dle Lineweaver-Burka? Existují nějaké jiné způsoby lineárního vynesení?
- 6) Jaký je rozdíl mezi grafy 16A a 16B – není v legendě ani textu popsáno, co zobrazují?

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

29. května 2024

podpis oponenta/ky