

Oponentský posudek na diplomovou práci
Pavly Spáčilové
předložené pod názvem:
„Protizánětlivé účinky přírodních i syntetických triterpenoidních sloučenin“.

Předkládaná diplomová práce je věnována v současnosti aktuálnímu tématu - screeningu a zkoumání molekulárních mechanismů působení nových potenciálních protizánětlivých a protinádorových léčiv z oblasti přírodních látek a jejich syntetických derivátů. K těmto látkám zkoumaným v Laboratoři experimentální medicíny, LF UP v Olomouci patří velká skupina triterpenoidů, zejména syntetických látek odvozených od lupanu, tzv. betulininů.

Práce je psána dobrou češtinou s minimem překlepů a má standardní formu diplomové práce obsahující teoretickou část a část experimentální, kde jsou uvedeny použité metodiky testování, výsledky a diskuze. Čtenář je do problematiky uveden podrobným výčtem protizánětlivých účinků přírodních a syntetických triterpenoidů, který by byl již sám o sobě publikovatelný formou přehledového článku. Použité citace jsou aktuální a jedná se v dané problematice většinou o práce klíčové.

Výsledkový oddíl je rozdělen do 4 částí. První je věnována testování inhibice produkce NO a cytotoxicitě, druhá testování inhibice a produkce ROS, třetí testování zhášení NO a čtvrtá testování zhášení O₂ radikálů. V diskusi se autorka pokouší o SAR analýzu ovšem jak sama píše: „...u betulininů dosud nebyla nalezena žádná obecná uskupení funkčních skupin, jejichž přítomnost by v molekule zaručovala biologickou aktivitu.“ Na závěr je uveden český přehledný souhrn a přehled literatury.

Práce působí uceleně a přináší řadu originálních a velmi zajímavých výsledků, např. hodnocení terapeutického indexu testováním inhibice produkce NO a cytotoxicity v jedné době. V rámci přípravy diplomové práce bylo provedeno rozsáhlé množství experimentů - 410 testů ve třech opakováních, která mají význam pro další vývoj a využití těchto slibných látek v klinické praxi.

K práci nemám žádné závažné připomínky, jen malé drobnosti a doplňující otázky či poznámky:

- 1) V úvodní části bych uvítal tabulku, která by souhrnně porovnávala protizánětlivé účinky jednotlivých přírodních sloučenin nebo derivátů. Text místy působí nepřehledně.
- 2) Studované látky jsou reaktivní molekuly, které mohou ovlivňovat oxidativní metabolismus a aktivitu řady dalších enzymů. Je něco známo o tom, co se s nimi děje po průchodu do buňky, zda dochází k nějaké přeměně těchto testovaných látek? Existují rozdíly ve stabilitě různých účinných derivátů?
- 3) Existuje hypotéza, kde by tyto látky mohly zasahovat do signálních kaskád a tlumit produkci NO? Uvažovali jste o použití některých přímých enzymatických testů in vitro?
- 4) Existují nějaké studie o cytotoxicitě a protizánětlivé účinnosti některých studovaných látek in vivo?
- 5) Je nějaká naděje, že by některá z těchto látek mohla v budoucnu projít celým složitým procesem až do stadia uznaného léčiva? Existuje již některá z této skupiny látek jako léčivo?

Závěry:

Předloženou diplomovou práci považuji za velmi kvalitní s množstvím originálních výsledků. Plánované cíle byly úspěšně splněny. Rukopis také splňuje všechny požadavky kladené na tento typ práce. Na základě tohoto hodnocení doporučuji přijmout předložený rukopis jako podklad pro obhajobu.

V Olomouci, dne 25. 5. 2009

MUDr. Petr Džubák, Ph.D.
vědecký pracovník
Dětská klinika, LF UP v Olomouci

