

Posudek oponenta diplomové práce

Jméno a příjmení uchazeče/ky: **Vlastimil Hromek**

Název práce: **Studium metabolismu inhibitorů tyrosinkinasy, protinádorových léčiv nové generace**

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

1. Rozsah DP a její členění	
x	A - přiměřené, odpovídají charakteru DP 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.:

Diplomová práce Bc. Vlastimila Hromka jednoznačně odpovídá nárokům kladeným na práce tohoto typu. Oceňuji na ní především obsáhlý teoretický úvod a výstižně popsané výsledky experimentální práce.

K předložené práci mám ale i tyto výhrady a připomínky:

V textu se vyskytuje poměrně velké množství chyb v interpunkci.

V seznamu zkratk a v teoretickém úvodu jsou špatně vysvětleny některé zkratky (EGFR není epidermální receptorový růstový faktor ale receptor pro epidermální růstový faktor, F-dUMP není fluorodeoxymonofosfát ale fluorodeoxyuridinmonofosfát, FUTP není fluoridintrifosfát ale fluorouridintrifosfát). V textu i seznamu zkratk chybí vysvětlení zkratky Src u nereceptorových tyrosinkinás.

V teoretickém úvodu jsou čtyři (z deseti!) odkazy na obrázky uvedeny se špatným číslováním; na obrázky č. 4 a č. 9 jsem v textu nenašla odkaz žádný. Obrázky 4 (str. 21) a 7 (str. 25) by měly být pro lepší srozumitelnost ve svých popiscích stručně vysvětleny.

V kapitole 1.6.1 je nesprávně uvedeno, že druhý elektron v reakčním cyklu P450 může pocházet od NADH:cytochrom b₅ reduktasy. Tento enzym přenáší elektron z NADH na cytochrom b₅ a ten samotný je pak donorem druhého elektronu pro cytochrom P450.

V kapitole Metody jsou koncentrace použitých zásobních roztoků chybně popsány jako složení inkubačních směsí; ve složení inkubačních směsí by však měly být uvedeny aktuální koncentrace složek reakční směsi. Zkratky jednotek používané ve formě přídavného jména se píší za číslovkou bez mezery.

V kapitole 4.1.1 bych pro porovnání doporučila přidat chromatogram z kontrolní inkubace (bez NADPH nebo mikrosomů v reakční směsi), ve které studovaná reakce neproběhla, aby bylo čtenáři zřejmé, proč byly pro hmotnostní analýzu vybrány uvedené "píky".

B. Obhajoba

Dotazy k obhajobě

- 1) Jak si vysvětlujete, že nedocházelo k žádné přeměně vandetanibu lidskými jaterními mikrosomy? V dalších pokusech byly přítom lidské mikrosomální enzymy v metabolismu vandetanibu aktivní - lidský rekombinantní CYP3A4 byl účinný v oxidaci vandetanibu na N-desmethylvandetanib a lidské rekombinantní FMO1 a FMO3 oxidovaly vandetanib na jeho N-oxid.
- 2) Jaká je funkce cytochromu b₅ v organismu? Je známo, za jakých podmínek slouží cytochrom b₅ jako donor druhého elektronu v reakčním mechanismu cytochromu P450 a zda je toto jeho využití závislé na izoformě cytochromu P450?
- 3) V jakém elučním čase byl detekován při HPLC fenacetin, který byl použit jako vnitřní standard pro srovnání množství metabolitů extrahovaných z jednotlivých reakčních směsí?

Stanovisko k opravě chyb v práci:

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

C. Celkový návrh

Navrhovaná celková klasifikace (výborně, velmi dobře, dobře, neprospěl):

Datum vypracování posudku: 16. května 2016

Jméno a příjmení, podpis oponenta (SIS): RNDr. Helena Dračínská, Ph.D.