

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Oponent/ka: **PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.**

Rok obhajoby: 2016

Autor/ka práce: **Jana Kroupová**

Název práce:

Vliv inhibice proteazomu na antiproliferační účinek antracyklinových antibiotik

Rozsah práce: počet stran: 67, počet grafů: 15, počet obrázků: ,

počet tabulek: 1, počet citací: 96

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: výborná
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: výborný
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: výborné
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Případné poznámky k hodnocení: Předkládaná práce si klade za cíl hodnocení antiproliferativního působení inhibitorů proteazomu bortezomibu a karfilzomibu, a to především v kombinaci s antracyklinovými antibiotiky. Práce je dle mého názoru po obsahové i formální stránce výborně zpracována, teoretická část obsahuje velké množství aktuálních vědeckých informací, experimenty jsou vhodně navrženy a získaná data správně vyhodnocena, interpretována i diskutována. Práce je sepsána velmi pečlivě, objevuje se v ní pouze minimum překlepů či nepřesností, nemám k ní proto žádné výhrady ani zásadní připomínky, pouze několik dotazů.

Dotazy a připomínky:

1. Jakým způsobem je stanovena viabilita kardiomyocytů po dvou hodinách v kultuře zmiňovaná na str. 32?
2. Proč byla zvolena u buněk HL-60 inkubační doba s látkami 72 hodin, zatímco u kardiomyocytů 48 hodin?
3. Pokud se cytotoxicitní hodnoty IC50 u dvou látek výrazně odlišují, což je ve Vaší práci případ i BORT/KARF vs DOX/DNR, doporučuje se upravit experimentální uspořádání studie na stanovení kombinačního indexu dle Chou-Talalay tak, že méně cytotoxická látka je přidávána v konstantní koncentraci (tedy ne v násobcích své IC50). Nezvažovali jste takový design studie, případně neproběhly nějaké takové pilotní experimenty?
4. V diskuzi zmiňujete variabilitu dosud publikovaných dat v závislosti na tom, zda byly testované inhibitory proteasomu s buňkami před přidáním cytostatika preinkubovány. Ověřili jste si na Vašem experimentálním modelu vliv takové případné preinkubace na získaná experimentální data?

5. Je teoreticky možné, aby za pozorovaný synergistický efekt u větší frakce ovlivněných buněk byla zodpovědná inhibice aktivního efluxu DNR a DOX ven z buněk, když uvážíme, že DNR i DOX jsou substráty ABC efluxních transportérů? Byla již ve vědecké literatuře popsána případná interakce inhibitorů proteasomu s ABC transportéry (především ve smyslu jejich inhibice)?

6. Dovedla byste na základě Vašich znalostí o mechanismu působení testovaných inhibitorů proteasomu odhadnout, se kterými jinými protinádorovými látkami bychom mohli u BORT a KARF očekávat synergistický antiproliferativní efekt?

Celkové hodnocení, práce je: výborná, k obhajobě: doporučuji

V Hradci králové dne 2016-05-31

.....
podpis oponentky / oponenta