

<b>Posudek na bakalářskou práci</b>	
oponentský posudek	Jméno posuzovatele: Dominik Pinkas
	Datum: 31. 5. 2016
Autor: Sára Mravinacová	
Název práce: Protinádorová léčiva doxorubicin a ellipticin a jejich transport ve formě nanočástic	
Práce je literární rešerší ve smyslu zveřejněných požadavků (pravidel).	
<p><b>Cíle práce (předmět rešerše, pracovní hypotéza...)</b>  <b>Cílem předkládané bakalářské práce bylo vytvořit přehled dostupných informací o dvou protinádorových léčivech ellipticinu a doxorubicinu a o možnosti využití transportních systémů s cílem zvýšit selektivitu jejich účinku.</b></p>	
<p>Struktura (členění) práce:  Práce je členěna standardně. Po dostatečném uvedení do problematiky se věnuje zvlášť charakteristice obou protinádorových léčiv, možným transportním systémům, detailněji apoferitinovému systému a nakonec možnostem cílení léčiv specificky na nádorové tkáně. Závěr je skutečným shrnutím práce a autorka v něm kriticky a přehledně hodnotí získané poznatky.</p>	
<p>Jsou použité literární zdroje dostatečné a jsou v práci správně citovány?  Použila autorka v rešerši relevantní údaje z literárních zdrojů?  Předkládaná práce cituje celkem 85 relevantních literárních zdrojů, z nichž více než čtvrtina je z posledních pěti let. Čtvrtina citací je ovšem starší roku 1990 – byť relevantních k tématu. K poznatkům z nich vycházejícím je nutno přistupovat kriticky neboť již mohou být překonané.  V práci se místy vyskytují pasáže nebo tvrzení zasluhující další citaci (např.: Kapitola 1, Str. 1., 1. odstavec – jednotlivé příčiny vzniku nádoru, 2. odstavec – metody léčby, Kapitola 5.2, Str. 25 – „mnoho výzkumů“).</p>	
<p>Pokud práce obsahuje (nadstandardně) i vlastní výsledky, jsou tyto výsledky adekvátním způsobem získány, zhodnoceny a diskutovány?  Práce neobsahuje vlastní výsledky.</p>	
<p>Formální úroveň práce (obrazová dokumentace, grafika, text, jazyková úroveň):  Formálně je práce na vysoké úrovni, text je většinou srozumitelný a čtivý, po grafické stránce je práce přehledná a obrazová dokumentace je relevantní. Práce neobsahuje větší množství překlepů.  Vůči formální úrovni mám jen několik drobných výhrad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PDF forma práce by mohla mít aktivní obsah/nadpisy.</li> <li>- Cíle jsou definovány ve zvláštní kapitole, „cílem“ je ovšem pouze první věta, zbytek kapitoly je popisem členění práce.</li> <li>- Autorka velmi hojně využívá slovní spojení „rozsáhlý povrch [nanočástic]“ a „rozsáhlé vedlejší účinky“.</li> </ul>	

- Nekonzistentní odkazování na jiné části práce – několikrát použit odkaz na konkrétní kapitolu (mnohem lepší pro orientaci v textu), častěji bohužel pouze „*jak již bylo uvedeno výše*“.
- V tištěné verzi horší kvalita některých obrázků (např.: Obr. 5, Obr. 7).

#### Splnění cílů práce a celkové hodnocení:

**Vytyčený cíl vytvořit přehled poznatků o protirakovinných léčivech elliptycinu a doxorubicinu autorka nepochybně splnila. Při vyvozování závěrů z publikovaných dat se dopustila několika nepřesností, a použité formulace nejsou vždy obratné. V práci se také vyskytují některá tvrzení zasluhující uvedení literárního zdroje. Přes tyto výhrady autorka prokázala, že je schopná pracovat s vědeckou literaturou, kriticky hodnotit a srozumitelně prezentovat publikovaná data. Předložená práce je zdařilá a rozhodně ji doporučuji k obhajobě.**

#### Otázky a připomínky oponenta:

##### Připomínky (není nutné reagovat):

- Autorka velmi hojně používá předponu nano-cokoli, což je sice pochopitelné vzhledem k tématu práce, ale občas působí spíše jako marketing. Pokud jsou dle autorky micely, lipozomy a proteinové komplexy „nanočástice“, je nanočástic i ribozom?
- V práci se vyskytují nepřesné a nekonkrétní formulace, např.:  
*„...stabilní v čase i určitém prostředí“,*  
*„...který se díky svým vlastnostem zdá být k tomuto účelu velmi vhodný.“*  
 Autor vědeckého textu by se měl snažit o maximální přesnost vyjadřování.
- Autorka několikrát zobecnila tvrzení, která platí pouze ve specifických případech. Jejich zobecněná forma je tak nepravdivá (např.: Kapitola 6, Str. 28, první odstavec: „*Informace shromážděné v této práci svědčí o tom, že pokud jsou léčiva ve formě nanočástic, jsou jejich vedlejší účinky výrazně nižší a navíc je léčba celkově efektivnější.*“).
- Autorka často „nadhazuje“ odkazy na další metody, účinky, či využití, které dále nerozvádí, a ty tak postrádají kontext (např.: Kapitola 2.2.1.1, Str. 10 dole; Kapitola 2.1, Str. 3: Autorka srovnává doxorubicin s daunorubicinem, který tu ale nijak charakterizován není).
- Kapitola 3.6 zabývající se kovovými nanočásticemi nezapadá do kontextu kapitoly 3 pojmenované „*Základní typy nanočástic potenciálně využitelných k transportu protinádorových léčiv*“. Autorka v ní nastiňuje pouze možnost využití kovových nanočástic jako samotného léčiva nebo kontrastních molekul určených k lokalizaci nádoru.
- Některé autorčiny dedukce považuji za nesprávné (ne nutně za nepravdivá tvrzení, ale vystavěná tak, že jejich závěr z uvedených skutečností nevyplývá), např.:  
 Kapitola 3.2: „*Výsledky experimentů prokazují, že micelární ellipticin tvoří adukty s DNA, a to jak in vitro, tak in vivo, z čehož vyplývá, že uzavření elliptycinu do micely snižuje jeho protinádorovou aktivitu.*“ Protinádorová aktivita přece není definována pouze schopností tvořit adukty, ale i dalšími mj. farmakokinetickými parametry. Přestože je takové tvrzení možná pravdivé, fakt, že uzavření elliptycinu do micely jeho protinádorovou aktivitu snižuje, nevyplývá pouze ze zachování schopnosti tvořit adukty s DNA.  
 Kapitola 5.2, Str. 26: „*Fluorescence a absorbance takto upraveného apoferritinu zůstávají stejné jako u jeho nemodifikované formy. Z této skutečnosti lze usoudit, že takováto povrchová úprava nanotransportéru nijak neovlivňuje jeho vlastnosti...*“ Fluorescenční a optické vlastnosti rozhodně nedeterminují protinádorovou aktivitu! Navíc, pokud by modifikace nijak neovlivňovala vlastnosti, tak proč se s ní obtěžovat... Omyl dle mého názoru zřejmě vznikl ze skutečnosti, že citovaný článek Dostálová et al. 2015a popisuje ještě jiný způsob modifikace apoferritinových částic, který ale dle

autorů zřejmě vedl i k chemické modifikaci enkapsulovaného doxorubicinu a nebyl tudíž pro další výzkum vhodný.

- Kapitola 4, Str. 21: „*Účinnost enkapsulace doxorubicinu do apoferritinu je možno analyzovat díky jeho fluorescenčním vlastnostem*“.

Když už je použita formulace „fluorescenční vlastnosti“, tak by se slušelo je trochu charakterizovat (alespoň vlnové délky maxim excitace a emise, pokud ne celá spektra – pouze v popisu Obr. 9 se dozvíme vlnové délky použité pro pozorování).

- Kapitola 5.1, Str. 25, 1. odstavec: Ideální velikost částic uvedená v kDa, všude jinde jsou údaje v nm. (Předpokládám, že uvedená publikace hovoří pouze o proteinech – nicméně 70kDa kovová částice se bude pravděpodobně chovat trochu jinak, než 70kDa protein – je nutné uvědomit si, co vyjadřuje jednotka kDa).
- Kapitola 5.2, Str. 26, poslední věta: „...*tak pro značení nádorových buněk na základě fluorescenčních vlastností chemoterapeutik.*“ Autoři citované studie Skalickova et al. 2016 nenavrhovali použití fluorescence chemoterapeutika k zobrazování nádorových struktur, ale ke sledování lipozomů nesoucích toto léčivo (a antisense *N-myc* oligonukleotid).

**Otázky (prosím zodpovědět):**

- 1) Kapitola 2.1.1.3, popis Obr 3:  
O kolik je vodíková vazba v cross-linku silnější než vodíkové vazby v normálním párování bází?
- 2) Kapitola 2.1.1.3, Str. 6, 2. odstavec:  
Souvisí inhibice aktivity helikázy s inhibicí syntézy DNA zmíněnou v kapitole 2.1.1.1, Str. 4, 2. odstavec? (viz komentář k přístupu k informacím ze starších článků)
- 3) Kapitola 2.3:  
V čem tkví rozdíl ve vedlejších účincích mezi ellipticinem a doxorubicinem, když je mechanismus účinku tak podobný?
- 4) Kapitola 4, Str. 19, 3. odstavec:  
Považuje autorka tkáňové kultury za vhodný model pro zkoumání účinků léčiv, jejichž selektivita je založená na zvýšené permitivitě a retenci nádorových struktur? Mohla by autorka zhodnotit výhody a případné limitace tohoto experimentálního přístupu?
- 5) Kapitola 4, Str. 20, 2. odstavec:  
Mohla by autorka osvětlit, co vyjadřují procenta účinnosti enkapsulace doxorubicinu?
- 6) Kapitola 4, Str. 23:  
V čem tkví výhoda „tělu vlastního“ apoferritinu oproti exogennímu?

Návrh hodnocení školitele nebo oponenta:

Výborně   velmi dobře   dobře   nevyhověl(a)

Podpis oponenta: