

Oponentský posudek na dizertační práci Mgr. Lenky Suché na téma:

„Studium protinádorového účinku α -tomatinu a nových derivátů benzo[c]fluorenu“

Dizertační práce Mgr. Suché se zabývá tématem, které je velmi zajímavé jak z vědeckého hlediska, tak z pohledu možného uplatnění získaných výsledků v navazujících studiích, zaměřených na preklinické testování nových protinádorových preparátů.

Cíle práce byly jasně stanoveny. V první části práce byl studován mechanismus protinádorového účinku α -tomatinu, v druhé pak testován protinádorový účinek nově syntetizovaných derivátů benzo[c]fluorenu benfluronu a dimefluronu, konkrétně oximů, O-methyloximů, thiosemikarbazonů a hydrazonů.

Práce má bez příloh 91 stran a je přehledně členěna.

V teoretické části poskytuje autorka vhodným způsobem přehled současného stavu problematiky.

Část Materiál a metody je zaměřená na podrobný popis použitých technik, jejichž široké spektrum je velmi silnou stránkou předložené práce. Pro představu, u α -tomatinu bylo použito 11 různých metod/technik a pro screening nově syntetizovaných derivátů benzo[c]fluorenu 6, což umožňuje jednotlivé problematiky komplexně posoudit. K této části dizertační práce bych však měl rovněž **4 výhrady**, u kterých se však nedomnívám, že by nějakým způsobem snižovaly kvalitu použitých technik a celkové práce:

- 1) ne u všech použitých chemikálií je psán dodavatel.**
- 2) dodavatele je, dle mého názoru, vhodnější psát při první zmínce o chemikálii (viz např. formaldehyd str. 37 a 39).**
- 3) pozor na mezery mezi číslovkou a jednotkou. Tyto údaje s mezerou představují dvě oddělená slova, zatímco bez mezery se jedná o jednoslovné přídavné jméno.**
- 4) pokud je stanovena hladina významnosti statistického testu, nebývá používán symbol $<$, nýbrž \leq , tak, jak to máte správně uvedené v autorských a spoluautorských publikacích, jež jsou součástí přílohy.**

V kapitole Výsledky jsou dobře popsány a tabulkově, graficky i fotograficky dokumentovány nálezy. Získané výsledky svědčí o tom, že α -tomatin nevyvolává poškození DNA a s tím spojované zvýšení exprese a aktivace proteinu p53, exprese proteinu p21, či aktivaci apoptózy. Bylo však zjištěno snížení množství ATP v buňkách a morfologické změny odpovídající nekrotickému mechanismu buněčné smrti, jež jsou v části Diskuze vysvětlovány vazbou α -tomatinu na cholesterol a následným poškozením membrán. Rovněž byl prokázán větší anebo srovnatelný cytotoxický efekt nově syntetizovaných derivátů benzo[c]fluorenu

vůči buňkám lidského karcinomu prsu MCF-7, BT-549 a MDA-MB-231 s výjimkou O-methyloximu a hydrazonu dimefluronu u buněk MDA-MB-231. Byla shledána nižší systémová toxicita nových derivátů s výjimkou O-methyloximu benfluronu a thiosemikarbazonu benfluronu a dimefluronu. Co se však týče jejich účinku stran inhibice růstu solidní formy Ehrlichova tumoru transplantované samicím myši NMRI bylo pozorováno prodloužení délky života pouze u mateřského benfluronu a hydrazonu dimefluronu.

Část Diskuze jsou nálezy vhodně interpretovány, ačkoliv i zde bych měl **2 výhrady**:

- 1) **domnívám se, že formulace „všechny testované deriváty benfluronu a dimefluronu působily více cytotoxicky na námi použité nádorové buněčné linie“ je nepřesná a bylo by vhodnější použít kombinaci slov „větší anebo srovnatelný s výjimkou“**
- 2) **věda by měla být maximálně objektivní, proto bych se zdržel subjektivních výrazů jako je, v jednom případě použité, slovo „bohužel“.**

Seznam relevantní literatury zahrnuje 172 položek.

Součástí předložené práce je také Příloha obsahující 4 původní vědecké publikace s IF, u kterých je Mgr. Suchá prvním autorem ve 2 případech, dále 1 prvoautorský přehledový článek, rovněž publikovaný v časopise s IF a 1 spoluautorská původní vědecká publikace publikovaná v časopise bez IF.

Formální úprava práce je na velmi dobré úrovni, zcela vyhovující je rovněž úroveň jazyková.

K práci nemám žádné další výhrady. Na autorku mám však 1 dotaz:

1) dle některých autorů jsou rozeznávány 3 základní mechanismy buněčné smrti, a to apoptóza, nekróza a autofagie. Mohla autofagie sehrávat nějakou roli v mechanismu toxicity α -tomatinu?

Závěr: Předložená dizertační práce obsahuje výsledky a rozbor rozsáhlých a náročných pokusů. Problematika a cíle práce jsou jasně formulovány a cíle práce splněny. Výsledky byly již publikovány v odborné literatuře ve kvalitních časopisech. Vzhledem k těmto skutečnostem doporučuji práci k obhajobě.

V Hradci Králové, 16. 04. 2016

pplk. doc. MUDr. Jaroslav Pejchal, Ph.D.