

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmakologie a toxikologie

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Autor/ka práce: **Tereza Morávková**

Vedoucí/školitel/ka práce: Doc. PharmDr. Přemysl Mladěnka, PhD.

Konzultant/ka práce: -

Rok obhajoby:

Oponent/ka práce: PharmDr. Eduard Jirkovský, PhD.

2018

Název práce:

**Stanovení stechiometrie komplexu aktivního metabolitu dexrazoxanu ADR-925 s železem a mědí standardní Jobovou metodou**

---

Rozsah práce: počet stran: 47, počet obrázků: 23, počet tabulek: 3, počet citací: 57

Práce je: experimentální

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

V práci se vyskytuje relativně málo překlepů a chyb, když nepočítám ignorování významu mezery při psaní jednotek. V práci jsou převzaté obrázky správně citovány, ale domnívám se, že obrázky chemických struktur měly být překresleny autorkou znovu, už s ohledem na kvalitu jejich reprodukce a rozdílnou grafiku.

Práce je psaná stručně, na řadě míst až velmi stručně (např. bez uvedení důvodu proč byla práce vypracována, postrádám význam kapitoly „Úvod“). Autorka opomíjí řadu důležitých faktů – když už je určité téma otevřeno, mělo by se už probrat komplexně, aby měl čtenář komplexní přehled o daném tématu. Je to škoda, protože autorka má dobrou schopnost se vyjadřovat stručně a přesně.

Z chemických aspektů mohla např. detailněji probrat význam nespárovaného elektronu v molekule přechodných prvků a jeho vztah v koordinaci a redoxní aktivitě vzniklých komplexů chelátor-iont (ačkoli k tomu autorkou převzatý obr. 4b vybízí), porovnání jednotlivých chelátorů právě s ohledem na tento aspekt, selektivnost vůči jednotlivým iontům, stabilitní konstanty atd.; u ADR-925 nestačí pouze říct, že je látka silným chelátorem, protože to je velmi relativní tvrzení. Dále v textu a u obr. 4a se autorka vůbec nezmiňuje o enzymatické hydrolyze dexrazoxanu.

Z pato-/fyziologických a farmakologických aspektů chybí např. ve výčtu chorob souvisejících s přesycením železem zmínka o  $\beta$ -thalasemii (kde se Fe-chelátor velmi často používají), dále význam recyklace hemu jako zdroje železa, vstřebávání hemu aj.. Kapitola o antracyklinové kardiotoxicitě je také spíše torzem než uceleným přehledem – detailnější rozdělení (a pochopení) tohoto tématu podle klinické relevance by pak pomohlo i v dalších

částech textu, kde autorka nesprávně formuluje tvrzení o účinnosti deferoxaminu a deferipronu právě proti antracyklinové kardiotoxicitě – navíc u prvního bez primární citace, u druhého s citací, která o tom nepojednává. V diskuzi na to navazuje citace Galetta et al. 2009, která má s antracyklinovou kardiotoxicitou ve smyslu její klinické významnosti (chronické formy vedoucí k srdečnímu selhání) jen málo společného.

Dále k citacím, v částech práce autorka málo využívala primární a aktuální zdroje na úkol přehledových článků, což zákonitě vede ke zkreslení informace. Viz antracykliny a jejich indikace z roku 1969 nebo citace Vokurka et al. – zde se domnívám, že existují komplexnější práce o roli železa v organismu než interaktivní prezentace na Moodlu). V práci jsou navíc použity některé citace zcela špatně – viz Kalinowski et al 2005 (str. 12, 3. odst.) nebo Nisbet-Brown et al. 2003 (str. 16, 2. odst., 2. věta). Důkladnější rešeršní práce by také poskytla odpověď na předposlední větu diskuze o potenciální chelataci vápníku dexrazoxanem a jeho metabolitem, tato práce byla publikována v roce 1982.

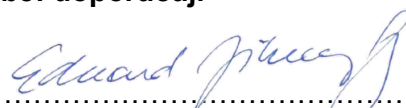
K metodice a prezentaci výsledků, chybí princip Jobovy metody. Ač je v metodice tato kapitola, čtenář se *de facto* o principu a způsobu vyhodnocení této metody nic nedozví. U jednotlivých grafů chybí uvedení počtu měření. Obrázky s výsledky jsou relativně moc malé – hlavně část „A“, kde popisky nelze vůbec přečíst – bylo by lepší je rozdělit a zvětšit.

Dotazy a připomínky:

1. V české verzi abstraktu píšete o roli porušení homeostázy železa a mědi při vzniku diabetu mellitu 2. typu – prosím vysvětlíte.
2. Prosím vysvětlíte princip Jobovy metody a způsob její interpretace.
3. Sledovali jste stechiometrii komplexů – jak je to s redoxní aktivitou vzniklých komplexů. Co ji ovlivňuje? Jak si v tomto ohledu stojí komplexy ADR-925 s danými kovy v porovnání s jinými zmiňovanými chelátory?
4. U prezentovaných výsledků (obr. 8-23) se liší v části „A“ absorpční spektra samotného chelátoru ADR-925 za stejných podmínek (červená křivka) – vysvětlíte příčinu těchto nesrovnalostí?
5. Jaký byl důvod používat metanol jako rozpouštědlo pro ADR-925?

**Celkové hodnocení, práce je: velmi dobře, k obhajobě: doporučuji**

V Hradci králové dne 28. 5. 2018

  
.....  
podpis oponentky / oponenta