

**UK v Praze Přírodovědecká fakulta
katedra buněčné biologie**

Posudek oponenta na diplomovou práci

<input type="checkbox"/> oponentský posudek	Jméno oponenta: PharmDr. Jitka Palich Fučíková, PhD
	Datum: 10.9.2015
Autor: MUDr. Viktor Černý	
Název práce: Užití biodegradabilních polymerních konjugátů s vysokou molekulovou hmotností k účinnému doručení cytostatických léčiv do solidních nádorů	

Diplomová práce studenta Viktora Černého s názvem „Užití biodegradabilních polymerních konjugátů s vysokou molekulovou hmotností k účinnému doručení cytostatických léčiv do solidních nádorů“ si klade za cíl definovat protinádorový účinek anthelmintika mebendazolu u myších nádorových buněk a připravit konjugát, obsahující mebendazol navázaný na HPMa kopolymerový nosič na účelem zvýšení jeho rozpustnosti pro parenterální aplikaci a možnou klinickou aplikaci jako protinádorového léčiva.

Téma diplomové práce je velice zajímavé v kontextu s možnou aplikací látky v onkologické léčbě. Cíle jsou zajímavě a jasně definovány, navrženy tak, aby odpovídaly rozsahu diplomové práce. Literární přehled je popsán stručně a zaměřen zejména na definování jednotlivých léčebných přístupů nádorových onemocnění, což není vlastním předmětem práce. V literárním přehledu bych uvítala větší důraz na kapitolu vlastní nádorové imunologie, buněčné smrti, vlivu chemoterapie a protinádorový efekt mebendazolu dosud publikovaný ve vědecké literatuře. Metodická část je dostatečně popsána. Vlastní výsledková část shrnuje bod po bodu výsledky jednotlivých analýz, doplněná o grafy a obrázky, které jsou dostatečně zpracovány, avšak místy postrádám větší přehlednost umožňující lepší orientaci v textu. Ve výsledkové části postrádám biostatistiku výsledných dat, zpracovanou na úrovni diplomové práce, to považuji za významný nedostatek s ohledem na to, že student se má během laboratorní praxe během přípravy diplomové práce naučit základním biostatistickým metodám a jejich aplikaci při psaní práce. Z doložených dat lze těžko usuzovat na signifikanci výsledků. Experimenty jsou navrženy zcela správně s adekvátními kontrolami, proto nerozumím, proč nebyla provedena základní statistická analýza dat, která by byla zmíněna ve výsledcích.

V části diskuze postrádám větší vazbu na literaturu a diskutování publikovaných výsledků s vlastními výstupy. Formální úroveň práce je velmi dobrá, oceňuji práci s literaturou, použité

**UK v Praze Přírodovědecká fakulta
katedra buněčné biologie**

zdroje jsou vhodně citované. Oceňuji snahu autora připravit práci v anglickém jazyce, jazyková úroveň je dobrá.

Souhrnně se domnívám, že se jedná o dobrou diplomovou práci, jejíž výsledky mohou sloužit jako podklady pro budoucí klinickou aplikaci mebendazolu. Práce i přes zmíněné nedostatky splňuje kritéria pro úspěšnou obhajobu.

Otázky oponenta:

- 1) Proč byly pro sledování cytotoxického/cytostatického účinku mebendazolu zvoleny právě tyto metody? Jaké jsou alternativní metody pro monitorování cytotoxického/cytostatického účinku? Jaké jsou jejich výhody a nevýhody.
- 2) V diskuzi je zmíněno, že byly popsány hlavní anti-angiogenní a pro-apoptické efekty mebendazolu. Troufám si říci, že pro-apoptické efekty byly pozorovány velice omezeně a v textu postrádám větší důraz na charakterizování apoptotické buněčné smrti navozené novým konjugátem léčiva. V dosud publikovaných studiích bylo zmíněno, že mebendazol indukuje buněčnou apoptózu a uvolnění cytochromu c a aktivaci kaspáz 8, 9 a 3 u nádorových buněk. Byly tyto parametry hodnoceny v případě zmíněných konjugátů mebendazolu? Plánujete případně hodnotit tyto parametry? Jak je možné zmíněné parametry hodnotit a předpokládáte na teoretické úrovni změny v indukcii apoptózy u nově syntetizovaných konjugátů léčiva?
- 3) V úvodní teoretické části autor zmiňuje v krátkém odstavci význam imunogenní buněčné smrti, nejspíše z důvodu, že jako kontrola v experimentech je používán doxorubicine (vysoce imunogenní antracyklin). Jaký je vztah mebendazolu k imunogenní buněčné smrti? Existuje literatura dokládající tyto vlastnosti léčiva nebo plánujete tyto parametry měřit v rámci pokračování projektu? Jakými metodami lze imunogenicitu buněk sledovat a co je vlastní podmínkou imunogenicity nádorových buněk (nejde pouze o expresi DAMPs molekul)? Jaké jsou klíčové proteiny apoptotické dráhy aktivované popsány ICD induktory I a II třídy.

PharmDr. Jitka Palich Fučíková, Ph.D.

Ústav Imunologie, 2.LF a FN Motol

V Úvalu 84, Praha 5, 150 06

Tel: +420 733568377

Email: fucikova@sotio.com