
Univerzita Palackého v Olomouci
Přírodovědecká fakulta
Katedra biofyziky

Posudek **oponenta** na disertační práci Mgr. Moniky Hreusové

„Faktory ovlivňující biologické účinky metalofarmak. Vztah k protinádorové účinnosti“

Předložená práce vznikla v rámci dlouhodobě úspěšného výzkumu platinových cytostatik v renomované laboratoři školitele, prof. Viktora Brabce. Jak napovídá její název, jedná se o výzkum zaměřený na nalezení vztahů mezi vlastnostmi metalofarmak, jejich interakcemi se specifickými molekulárními cíli v buňkách a protinádorovou aktivitou. Jde o vysoce aktuální téma a moderní přístup, jehož smyslem je umožnit vývoj nových cytostatik. Jejich účinky by bylo možno na základě získaných znalostí předvídat, snadněji optimalizovat a ta úspěšná snad rychleji zavádět do klinické praxe.

Základem disertace jsou čtyři publikace vyšlé v impaktovaných mezinárodních časopisech (*J. Inorg. Chem.* – IF 5,165; *Inorg. Chim. Acta.* – IF 2,545; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – IF 2,823; a *Int. J. Mol. Sci.* – IF 5,953; uvedené hodnoty IF jsou platné ke dni sepsání posudku). U dvou z nich je M. Hreusová (MH) první autorkou a u všech je věcně uveden autorčin podíl na experimentech. Samotná práce sestává (kromě povinných formalit) ze všeobecného teoretického úvodu (cca 26 stran), podrobného popisu použitých metodik (13 stran), souhrnu výsledků spojený s diskusí (8 stran) a dvoustránkového závěru. Úvodní kapitola obsahuje přehledné shrnutí současného stavu vědění v oblasti řešené problematiky, počínaje nezbytným stručným popisem biofyzikálních, resp. strukturních vlastností DNA ve vztahu k mechanismu působení platinových komplexů. Na modelu cisplatinu pak jsou popsány mechanismy působení platinových komplexů, včetně molekulárních mechanismů, které se účastní odpovědi na poškození DNA platinovými metalofarmaky a ovlivňují buněčnou odpověď. Deriváty cisplatinu a další typy platinových komplexů, včetně těch využívajících reduktivní nebo fotochemickou aktivaci v místě jejich účinku, jsou pak s cisplatinou srovnávány. Tato část práce se velice dobře čte a podle mého názoru může poskytnout i relativně

nezasvěcenému čtenáři řadu srozumitelných informací; několik málo výhrad (či spíše poznámek spojených s náměty k diskusi) uvádím níže. Ve srovnání s komplexy platiny je relativně málo prostoru věnováno úvodu k problematice komplexů galia, což je ale zcela pochopitelné vzhledem k rozdílnému objemu experimentálních dat a dostupné literatury zabývající se jedním nebo druhým typem metalofarmak. Z čistě formálního hlediska by bylo vhodnější zařadit odstavec věnovaný komplexům galia o úroveň výš. Úvodní část je vhodně doplněna ilustracemi.

Nápadným rysem a nepochybným kladem práce je její metodická pestrost, která je dobře ilustrována v části *Materiál a metódy*. Vezmeme-li v úvahu tento výčet metodik a deklarovaný podíl autorky na jednotlivých publikacích, není pochyb o schopnostech a zručnosti MH v experimentální práci. Část *Výsledky a diskuse* je složena z rozšířených souhrnů jednotlivých publikovaných prací, což je vzhledem k dostupnosti publikací v jejich plném znění způsob zcela dostatečný a odpovídající. V práci je citováno 198 literárních zdrojů, které jsou adekvátně vybrány.

Připomínky a dotazy.

-na str. 16 nahoře se píše: „Aktivovaná cisplatina vstupuje do bunkového jadra. Získaním kladného náboja sa ochotne viaže na záporne nabitú DNA, predovšetkým na N7 guanínu ako najsilnejšieho nukleofilu” Ačkoli je tato věta vlastně v konečném důsledku pravdivá, jde o poněkud matoucí zkratkovité vyjádření, které směšuje dva jevy - elektrostatickou atrakci anion (DNA, kde jsou negativně nabitě fosfátové zbytky) - kation (aktivovaná cisplatina) a nukleofilní substituci (molekuly vody koordinačně vázané na atomu platiny dusíkem N7 guaninu – ten ovšem negativní náboj nenese).

-str. 29 v odstavci dole: „Heptaplatina sa viaže na dvojzávitnicu DNA a efektívne ju kondenzuje”. Prosím upřesnit, co je zde míněno “kondenzací” dvoušroubovice DNA a jaká vlastnost heptaplatiny za tímto procesem stojí?

-na str. 32 nahoře: „Väčšina polynukleárných komplexov sa viaže na DNA rýchlejšie než cisplatina.” Tím je míněno za jakých podmínek – sledujeme-li rychlost reakce s DNA ve volném roztoku, v buňkách...?

-teoretický úvod je zaměřen na komplexy platiny a galia a opomíjí metalofarmaka odvozená od jiných kovů. To lze vzhledem zaměření disertace pochopit. Bylo by však možno pro účely diskuse v rámci obhajoby doplnit informace o (několika typických)

příkladech metalofarmak na bázi komplexů jiných kovů (z hlediska jejich zacílení, mechanismů účinku...)

-je možno v případě platinových komplexů zobecnit vliv typu/struktury neodstupujících ligandů (zejména jedná-li se o objemné skupiny) na rozpoznání příslušných aduktů, mechanismy opravy atd.? Tyto informace lze nalézt v textu práce v částech 1.3.1 – 1.3.4. Lze je zpřehlednit třeba formou tabulky a najít v nich nějakou zákonitost?

Předloženou disertaci lze označit za práci vysoce kvalitní, jejíž stanovené cíle byly beze zbytku splněny. Práci doporučuji k obhajobě.

V Brně 11. srpna 2021



Miroslav Fojta

