

Oponentský posudek disertační práce

Mgr. Tereza Muchová

Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Factors affecting biological effects of metallodrugs

Disertační práce Mgr. Terezy Muchové shrnuje výsledky uchazečky dosažené při studiu biologických účinků vybraných metalofarmak na bázi platiny. Studované platinové komplexy jsou vyvíjeny s cílem překonat, zejména pokud jde o rozšíření protinádorové aktivity a potlačení vedlejších účinků, v současnosti používaná cytostatika na bázi platiny, jako jsou cisplatina nebo karboplatina. K dosažení tohoto cíle je nezbytné shromáždit co nejvíce informací o mechanismu jejich působení. Uchazečka se zabývala studiem interakcí rozmanité skupiny platinových komplexů na buněčné a molekulární úrovni.

Disertační práce v rozsahu 45 stran je strukturována standardním způsobem. Teoretická část shrnuje současný stav znalostí o mechanismu působení platinových cytostatik počínaje metabolismem a vazbou na DNA až po kaskádu dějů vedoucích ke smrti buňky. Nechybí popis role reparačních mechanismů a možných příčin buněčné rezistence. Následují cíle práce, které jsou stručně a srozumitelně formulovány, podrobný popis experimentálních technik a shrnutí vlastních výsledků. Práce je doplněna přílohou s kopiemi čtyř prací, které vyšly nebo byly přijaty do tisku v kvalitních impaktovaných časopisech, přičemž u dvou prací je uchazečka hlavní autorkou.

Práce je formulována srozumitelně a je dobře graficky zpracována. Je psána v anglickém jazyce, jazyková úroveň je dobrá. Drobné chyby ve formulacích a překlepy nepřesahují přijatelnou mez. Je škoda, že stejnou pozornost nevěnovala disertantka také abstraktům v anglickém i českém jazyce, jejichž jazyková a formulační úroveň je poněkud horší a lze v nich narazit na drobné nepřesnosti. Např. v anglicky psaném abstraktu ve druhém odstavci autorka nesprávně označuje všechny typy aduktů platinových sloučenin na DNA jako „cross-linky“ a řadí mezi ně i monofunkční adukt. Na následující straně ve druhém odstavci chybí ve větě, ve které se uvádí, že poškození DNA vyvolaná cisplatinou jsou opravována prostřednictvím nukleotidové excizní reparace, anglický ekvivalent slova „zejména“. V česky psané verzi abstraktu se výše zmíněné nedostatky nevyskytují.

K teoretické části mám následující připomínky a otázky:

strana 11, řádek 7; při popisu Z-DNA, namísto obvyklého označení „left-handed“, tedy levotočivé šroubovice, je použit výraz „levorotary“. Zajímalo by mě, co tento výraz znamená a k čemu se vztahuje?

strana 14, legenda k obrázku 1; legenda neodpovídá schematickému zobrazení aduktů cisplatiny, ačkoliv v textu na předchozí straně odkazující na obrázek, je popis správný; strana 17, předposlední odstavec; v odstavci se zmiňuje význam „mismatch repair (MMR)“, tedy korekce chybného párování pro protinádorovou aktivitu cisplatiny a karboplatiny. Jakým způsobem přispívá porucha nebo nepřítomnost korekce chybného párování (MMR) v buňce ke zvýšené toleranci vůči cisplatině?

strana 18, třetí odstavec; v první větě odstavce se uvádí, že přítomnost „interstrand cross-links“ tedy meziřetězcových vazeb v DNA může indukovat vznik dvouřetězcových zlomů. Jaký je mechanismus vzniku těchto zlomů?

Závěrem shledávám, že předložená práce a zejména soubor vědeckých publikací, který je její součástí, jsou dostatečně kvalitní, aby splnily požadavky kladené na disertační práci ve studijním oboru Biofyzika a práci proto bez zásadních výhrad **doporučuji** k obhajobě.

V Brně dne 3. června 2013

Mgr. Jaroslav Malina, Ph.D.
Biofyzikální ústav AV ČR, v.v.i.
Královopolská 135
612 65 Brno