Záznam o průběhu obhajoby

Student: **Mgr. Juraj Zajac**

Studijní obor: Biofyzika

Školící pracoviště: Katedra biofyziky, Přírodovědecká fakulta, UP v Olomouci

Předseda komise: Doc. RNDr. Dušan Lazár, Ph.D.

V úvodu přednesl doktorand přednášku (20 minut) o výsledcích své disertační práce. Poté přečetl svůj posudek na disertační práci první oponent, doc. Vančo, včetně dotazů a připomínek k práci. Doktorand hned odpověděl na dotazy a připomínky doc. Vanča a ten byl s odpověďmi spokojený. Za nepřítomného druhého oponenta, prof. Palečka, přečetl jeho posudek na disertační práci doktoranda předseda komise, doc. Lazár. Protože se dopředu vědělo, ze prof. Paleček nebude na obhajobě přítomný, doktorand dopředu e-mailem odpověděl na jeho dotazy a připomínky a prof. Paleček dopředu e-mailem sdělil, že je s odpověďmi doktoranda spokojený. Předseda komise, doc. Lazár, také přečetl zmíněný e-mail a vyzval doktoranda, aby přečetl dotazy a připomínky prof. Palečka a odpověděl na ně. Doktorand tak učinil. Následně přečetl hodnocení doktoranda jeho školitel, prof. Brabec. Poté následovaly otázky členů komise.

Doc. Vančo se dále v souvislosti s otázkou prof. Palečka „jaký je názor doktoranda na možnosti využití voltametrických signálu katalytického vylučovaní vodíku na rtuťové elektrodě při analýze komplexů Pt, Ru a Ir, kterými se jeho dizertace zabývá" zeptal, zdali ví, že u stanoveni komplexů iridia voltametrickými metodami je běžným jevem vznik různých hydridů těchto komplexů, které mohou ovlivňovat sledované katalytické vlastnosti. Doktorand odpověděl, že nemá zkušenosti s voltametrickým měřením komplexů iridia, ale vzhledem k jejich reaktivitě a redukčním potenciálům není tento jev překvapující. Doc. Vančo se dále ptal, zdali doktorand ví, co to je polyplatina. Doktorand odpověděl, že neví. Doc. Vančo se dále ptal, zdali doktorand má nějaké informace o vývoji komplexů účinných proti rakovině, které působí například jako inhibitory glutation S-transferázy nebo jiných enzymu ovlivňujících rezistenci nádorových buněk vůči platinovým cytostatikám. Doktorand odpověděl, že takové komplexy již byly navrženy a studováný, třeba platičité komplexy s axiálními ligandy kyseliny etakrynové nebo valproové, které v experimentech *in vitro* vykázaly významnou aktivitu i v buňkách rezistentních. Doc. Vančo se dále ptal, zdali byly navrženy i nějaké komplexy s látkami inhibujícími multirezistentní proteiny, o kterých je známo, že také výrazně přispívají k rezistenci nádoru vůči platinovým cytostatikám. Doktorand odpověděl, že o takových komplexech zatím neví, ale že byly studovaný účinky inhibitoru proteinu transportujícího měď (CTR1), který se účastni akumulace cisplatiny v nádorových buňkách a jeho snížena exprese je také spojována s rezistenci. Takovým inhibitorem je třeba ouabain, který byl zkoumán v kombinaci s cisplatinou, přičemž výsledky poukázaly na snížení její cytotoxicity v nádorových buňkách. Doc. Vančo se také ptal, zda byla v experimentech s platičitými deriváty oxaliplatiny obsahujícími dichlóracetát použita kromě linie HCT116 i její mutantní verze HCT116 -/-. Doktorand odpověděl, že mutantní linie nebyla použitá z toho důvodu, že vzhledem k charakteru studovaných komplexů nebyl očekávám rozdíl jejich toxických účinků u těchto dvou linii. Doc. Vančo se nakonec zeptal, zda má doktorand informace o pracích, ve kterých byly studované interakce NAMI-A s transferinem. Doktorand odpověděl, že podle *in vivo* studii ve skutečnosti většina NAMI-A

v krevním oběhu interaguje s buňkami krevní plazmy a jenom mala část se účastni interakce s plazmatickými proteiny.
Doc. Kryštof se ptal, proč byly studované nanočastice modifikovány kyselinou listovou a nebyl studován jejich účinek v buňkách exprimujících folátové receptory. Doktorand odpověděl, že taková studie nebyla primárním cílem téhle práce, ale souhlasil, že by mohla významně pozvednout kvalitu práce. Doc. Kryštof doplnil, že najít modelovou buněčnou linii, u které je zvýšena exprese folatových receptorů, není snadné a je cílem mnoha současných vědeckých skupin. Doc. Kryštof položil doktorandovi otázku, jaký je podle něho hlavní důvod v rozdílech cytotoxicit komplexů u použitých nádorových a nenádorových buněčných linii. Doktorand odpověděl, že hlavním rozdílem je podle něho menší rychlost proliferace nenádorových buněk. Doc. Kryštof poznamenal, že existují i nenádorové linie, které mají srovnatelnou rychlost proliferace s liniemi nádorovými, a že použiti těchto linií umožňuje reálnější obraz o cytotoxicitách.
Dále prof. Ilík podotknul, že jednotlivé publikace disertační práce tvoří zdánlivě disjunktní množinu a položil dotaz co je podle doktoranda to, co všechny práce spojuje dohromady. Doktorand odpověděl, že hlavním cílem práce bylo udělat jakýsi přehled o tom, kam v současné době směruje výzkum v oblasti léčiv na bázi komplexů přechodných kovů. Podle doktoranda všechny práce spojuje potřeba hledaní nových strategii při vývoji těchto léčiv a zejména zdokonalení teoretických poznatku.
Doc Lazár se ptal, zdali je obvyklé, že daná látka je ve stádiu klinických testů, konkrétně NAMI-A, aniž by se přesně znal mechanismus působení. Doktorand odpověděl, že vzhledem k historii cisplatiny, která byla uvedena do klinické praxe již někdy v 70. letech minulého století, přičemž její mechanizmus působení byl intenzivně studován až posléze, a dokonce není dodnes úplně znám, není tento případ zřejmě ničím neobvyklý. K této diskusi se dále připojili i doc. Kryštof, doc. Vančo a prof. Brabec.
Doc. Kryštof se nakonec ptal, jak vidí doktorand buducnost výzkumu léčiv na bázi těžkých kovů. Doktorand odpověděl, že budoucnost vidí spíš v nanočásticových systémech, které mají veliký potenciál stát se úspěšnými protinádorovými terapeutiky. Naději vidí také v komplexech platičitých s duálním účinkem nebo komplexech jiných přechodným kovu než platiny. Důležitý může být také význam komplexů těchto kovu při kombinované terapii.
Z přítomné veřejnosti (3 soby) neměl nikdo žádný dotaz.
Poté následovalo neveřejné hlasování komise a sdělení výsledku hlasování doktorandovi.

V Olomouci dne 31. 8. 2017

O. Lazár

.....

podpis předsedy komise