

**Oponentský posudek doktorské disertační práce Mgr.Ivy Dolečkové
„Biologické a biochemické účinky inhibitorů proliferace“**

Předložená disertační práce shrnuje výsledky studia inhibice buněčné proliferace, jemuž se disertantka v průběhu svého doktorského studia věnovala. Základem disertace jsou tři publikace, které vyšly v impaktovaných mezinárodních časopisech a v nichž je disertantka dvakrát prvoautorkou a jedenkrát spoluautorkou. Tyto publikace, které prošly kompletním recenzním řízením, jsou uvedeny v plném rozsahu. Dosažené publikované výsledky jsou uvedeny a komentovány v předřazeném textu s klasickou strukturou a rozsahem 68 stran.

Tématicky je práce rozdělena na tři části, z nichž první se týká studia inhibičních účinků substituovaných guanidinopurinových derivátů na cyklin-dependentní kinasy, druhá část se zabývá studiem biologických aktivit flavonu eupatorinu a cílem třetí bylo posoudit vliv CDK inhibitorů na potkaních embryonálních fibroblastech.

Úvodní teoretická část zaujímá 21 stran a je členěna do dvou částí. Autorka nejprve objasňuje nejnovější strategie při hledání nových protinádorových léčiv a poukazuje na současný trend vyhledávat molekulárně cílená léčiva. V další podkapitole se zaměřuje na potenciální molekulární cíle protinádorových léčiv. Z mnoha uvedených molekulových cílů protinádorové terapie se pak blíže zabývá cyklin-dependentními kinasami a jejich rolí v regulaci buněčného cyklu a transkripci. Shrnuje literární údaje o souvislosti nadměrné aktivity CDK a abnormální mírou proliferace buněk a vysvětluje význam studia inhibitorů CDK jako protinádorových léčiv. Ve druhé části teoretického úvodu disertantka uvádí souhrnné poznatky o flavonoidech, zejména jejich dosud popsané účinky při inhibici procesu karcinogeneze. Jsou popsány dosavadní informace o flavonu eupatorinu.

Metodická část dizertace shrnuje metody použité při řešení studované problematiky. Je zřejmé, že autorka se pro dosažení prezentovaných výsledků musela orientovat v několika značně odlišných metodických oblastech.

Výsledková část disertační práce stručně shrnuje a komentuje výsledky prezentované v příložených publikacích. První část tvoří výsledky získané při studiu inhibičních účinků 29 guanidinových analogů roskovitinu. Je diskutován vztah mezi strukturou a biologickou aktivitou posuzovanou na základě inhibice dvou CD kinas *in vitro*, cytotoxicity a antiproliferační aktivity vůči buněčné línii odvozené z karcinomu prsu. Testování nejúčinnějších dvou derivátů bylo po té provedeno na panelu 121 proteinkinas, které

prokázalo jejich sníženou selektivitu ve srovnání s roskovitinem. Druhá část je věnována popisu výsledků získaných při studiu eupatorinu, který vykázal selektivitu vůči nádorovým buňkám a inicioval mitotickou katastrofu. Prokázal se i jeho účinek na endotelové buňky. Autorka v závěrech však objektivně konstatuje, že závěry z in vitro testů je třeba potvrdit in vivo studiem farmakokinetiky a farmakodynamiky. Poslední část se zabývá studiem ovlivnění účinku CDK inhibitorů na potkaní fibroblasty s různým funkčním statusem proteinů p-53 a c-Ha-ras.

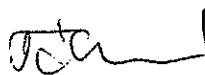
Práce je doložena více než 200 recentními citacemi.

Disertační spis má po jazykové i formální stránce velmi dobrou úroveň, v textu je minimum chyb a překlepů (postřehla jsem jen několik nepřesností či nedůsledností -např. str.28: Extrakt a eupatorin indukovali, str.34 věta: tento typ buněčné smrti...., str.34:Eupatorin se ukázal.... Str.22: Masaryk Memorial Cancer Institute , Brno - v českém textu lépe pojmenovat česky). Nadpis kapitoly 4.3. by asi mohl být srozumitelnější.

Mgr.Dolečková předkládá ve své disertační práci řadu nových originálních výsledků, jejichž kvalita byla prověřena mezinárodními oponenty. Není pochyby, že prokázala odpovídající erudici a odbornost, aby jí mohl být udělen titul PhD.

V diskuzi bych se chtěla dotázat, zda je něco známo o tom, jak se eupatorin v buňkách metabolizuje, zda do metabolismu v některých buňkách je předpokládáno zapojení některých cytochromů P450.

Závěrem konstatuji, že Mgr. Iva Dolečková ve své disertační práci prokázala schopnost samostatné tvůrčí činnosti ve výzkumné oblasti a její disertační práce bez výhrad splňuje požadavky kladené na disertační práce. Doporučuji, aby disertantce byl na základě úspěšné obhajoby udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph.D. dle §47 Zákona o vysokých školách č.111/98.



Prof.RNDr.Eva Tábořská, CSc.

Biochemický ústav Lékařské fakulty MU

Brno 29.5.2013