

Oponentský posudek

doktorské disertační práce Mgr. Ivy Dolečkové

BIOLOGICKÉ A BIOCHEMICKÉ ÚČINKY INHIBITORŮ PROLIFERACE

Oponovaná disertační práce byla vypracována na Katedře biochemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, jako kvalifikační spis k získání titulu PhD ve studijním oboru biochemie. Cílem práce bylo hledání nových inhibitorů cyklin-dependentní kinasy (CDK) a ověření jejich protinádorových účinků se zaměřením na proliferaci. Na buněčných modelech embryonálních fibroblastů potkana s různě funkčními proteiny p53 a c-Ha-ras byl studován vliv vybraných inhibitorů na viabilitu jednotlivých klonů. Experimentálně byly jako inhibitory CDK testovány synteticky připravené 2,9-disubstituované guanidinové deriváty roscovitinu a jako zástupce přírodních inhibitorů byl zvolen flavon eupatorin.

Oponovaná disertace sestává

- z teoretické části, která je rešerší strategie hledání nových protinádorových léčiv ze skupiny inhibitorů CDK,
- z metodické části, která kromě metodik na testování biologických účinků testovaných látek zahrnuje i přípravu extraktu z listů *Orthosiphon stamineus*, jako zdroje eupatorinu,
- z výsledkové a diskusní části, která představuje komentovaný soubor tří článků publikovaných v časopisech Eur J Med Chem (IF = 3,346), Fitoterapia (IF = 1,848) a Cancer Microenvironment (IF = ?),
- ze seznamu použitých literárních pramenů, kterých je odhadem asi 200, jsou dobře vybrány s hledem na řešenou problematiku a nejčerstvější z nich zahrnují práce publikované v loňském roce,
- z příloh, které obsahují tři publikované články ve vědeckých časopisech, doložených *in extenso*.

Oponovaná disertace má vyvážený obsah, bez zjevných formálních či věcných nedostatků. Autorka píše stručně, jasně a srozumitelně. Po vědecké stránce přináší nové výsledky, z nichž mnohé byly předneseny na konferencích u nás i v zahraničí a publikovány v odborném tisku. Obecně nepokládám za přínosné, aby oponent doktorské disertace dále hodnotil zvolené metodiky, metody a soubory analyzovaného materiálu u publikací, které již prošly „peer-review“ recenzním řízením. Zejména jedná-li se o zahraniční časopisy s IF, jako je tomu v tomto případě. Práce splnila svůj cíl. Mgr. Dolečková prokázala svou erudici při práci v laboratoři i schopnost předávání teoretických i praktických poznatků.

K jednotlivým částem disertace mám tyto poznámky a dotazy:

- Testování biologické aktivity guanidinových analogů roscovitinu hodnotím jako užitečné zejména proto, že umožnilo studovat vztah struktury a účinku a vedlo k nálezům jistých zákonitostí, které by mohly být v budoucnu využity k cílené syntéze analogů roscovitinu s požadovaným biologickým účinkem. Je zde však dosud mnoho nejasností, které komplikuje fakt, že zřejmě jen část biologické aktivity těchto látek je vázána na inhibici CDK. Dokázala byste říct jak velká je tato část a které další faktory by se na celkovém biologickém účinku roscovitinu a jeho analogů mohly podílet?
- Testování antiproliferační a anti-angiogenní aktivity eupatorinu považuji za velmi cenné. V poslední době je této přírodní látce věnována zvýšená pozornost právě pro její schopnost inhibovat proliferaci některých rakovinných buněčných linií, ale mechanismus tohoto účinku je nejasný. Myslíte si, že rozdíly v účinku u různých buněčných linií by mohla sehrát i biotransformace (demethylace) eupatorinu na cirsiolol, který má v některých ohledech vyšší biologickou aktivitu?
- Eupatorin je hlavní biologicky aktivní látkou tradiční herbální medicíny *Orthosiphon stamineus* (trubkovec tyčinkovitý), nikoliv však látkou jedinou. Domníváte se, že i některé další v droze přítomné látky, jako např. polyfenoly či fenolické kyseliny, se mohou podílet na její protinádorové aktivitě?

Závěry: Disertační práce Mgr. Ivy Dolečkové přináší nové poznatky z nichž většina byla prezentována na našich a zahraničních konferencích a v několika kolektivních publikacích v časopisech s IF. Předloženou prací prokázala schopnost tvůrčí práce v oblasti výzkumu a splňuje tak požadavky kladené na doktorskou disertační práci ve smyslu § 47 zákona č. 111/1998 Sb. o VŠ. Doporučuji proto práci přijmout jako podklad k dalšímu řízení ve věci přiznání vědeckého titulu PhD.



Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc.,
Katedra radiologie, toxikologie a ochrany obyvatelstva,
Zdravotně sociální fakulta
Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích
České Budějovice

V Hradci Králové, 18. května 2013