

Posudek oponenta na diplomovou práci

Autor práce: Bc. Karolína Kozlanská

Název práce: Charakterizace účinku nových CDK4/6 inhibitorů na nádorových buněčných liniích

Oponent práce: Mgr. Ivo Frydrych, Ph.D.

Poř. číslo	Kritérium hodnocení	Body (0-5)
1	Ucelenost a aktuálnost rešeršní části práce	5
2	Kvalita úvodní části práce (množství použitých původních pramenných zdrojů, vhodnost výběru)	5
3	Naplnění cílů práce	5
4	Logika postupu při vlastní rešeršní nebo experimentální práci	5
5	Úplnost popisu používaných metodik a postupů	5
6	Úroveň zpracování výsledků (vhodné používání grafů a tabulek atd.)	5
7	Adekvátnost interpretace získaných výsledků a jejich diskuse	5
8	Výstižnost souhrnů práce v českém a anglickém jazyce	5
9	Grafická úprava textu a obrázků	5
10	Jazyková a stylistická úroveň, respektování platného názvosloví	5
11	Správnost a úplnost legend u obrázků a tabulek (srozumitelnost bez zřetele k ostatnímu textu, vysvětlení značek, jednotky uváděných veličin)	5
12	Správnost používání citačních odkazů (přítomnost necitovaných údajů, dodržování jednotného stylu citací, používání oficiálních zkratk časopisů)	5
Celkem bodů		60

max
60

Konkrétní připomínky a dotazy (možno připojit samostatný list)

Diplomová práce studentky Bc. Karolíny Kozlanské se zabývá problematikou inhibice cyklin dependentní kinasy 4 (CDK4), která představuje atraktivní terapeutický cíl v léčbě celé řady nádorových onemocnění. Autorka se zaměřila na nádorové onemocnění prsu. Teoretická část práce zahrnuje ucelený a velmi pěkně zpracovaný přehled dosavadních znalostí o inhibitech CDK4/6, mechanismu jejich účinku a využití v onkologii. Dále se autorka věnuje problematice rezistence k selektivním CDK4/6 inhibitorům a možným přístupům k jejímu omezení.

Po formální a jazykové stránce je tato část práce napsaná velmi pečlivě a prakticky bez chyb.

Komentáře:

- Některé zkratky v textu nejsou vysvětleny při prvním použití (Např. str. 2 – Brca, HER2) nebo nejsou uvedeny ani v seznamu zkratk (Str. 35 – RTK)
- Str. 34 - odkaz na špatnou tabulku pro ředící poměr u sekundárních protilátek

Praktická část práce zahrnuje charakterizaci účinků nově syntetizovaných látek MT-PPC14-4B a MT-PPC20-4B jako potenciálních selektivních CDK4/6 inhibitorů. Byla testována cytotoxicita *in vitro* na buněčných liniích odvozených od nádoru prsu v kombinaci s endokrinní (tamoxifen, fulvestrant) a anti-HER2 (lapatinib) terapií, vliv inhibitorů na průběh buněčného cyklu a indukci buněčné senescence. Dále byl testován účinek látek na expresi vybraných proteinů podílejících se na regulaci buněčného cyklu a apoptosy. Zjištěné výsledky byly konfrontovány s účinky palbociklibu, komerčního reverzibilního nízkomolekulárního inhibitoru CDK4/6 třetí generace. V poslední řadě byla studována interakce MT-PPC14-4B s CDK4. Použité metody jsou popsány jasně a zřetelně. Dosažené výsledky jsou vhodně a dostatečně srozumitelně komentovány v obsáhlé diskusi.

Komentáře:

- Str. 35 – Tab.7 – U buněčných linií je vhodné uvádět jejich původ (ATCC, ECACC atd.).
- Nejednotnost pojmenování palbociklibu (palbociclib x palbociklib) – např. Str. 46
- Na Str. 51 je uvedeno „u proteinu Mcl-1 byl pozorován mírný pokles hladiny po ovlivnění linie MCF-7 látkou MT-PPC20-4B při koncentraci $5 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ “, což není na odkazovaném obrázku (Obr. 13) zcela zřejmé. Bylo by dobré toto tvrzení doprovodit grafem znázorňujícím kvantifikaci chemiluminiscenčního signálu.

Dotazy k obhajobě:

1. Čím si vysvětlujete srovnatelný účinek obou testovaných látek na fosforylaci Rb proteinu a expresi cyklinu A (Obr. 13) pokud vezmeme v potaz výrazně rozdílné hodnoty IC₅₀ pro CDK4/D1 z kinasových testů (Tab.4)?
2. Pro studium kombinačního účinku tamoxifenu s testovanými látkami (Obr. 19) bylo použito v případě tamoxifenu koncentračního rozmezí 10-0,07 μM , přitom hodnota GI₅₀ pro samotné působení tamoxifenu odpovídá dle Tab. 8 hodnotě 29,5 (MCF-7), resp. 28,3 (T47D) μM . Toto by mohlo být důvodem, proč nebyla synergie pozorována rovněž u linie T47D. Prosím o komentář.

Chyby, které je nutno opravit

-

Závěr: práci doporučuji / ~~nedoporučuji~~ k obhajobě s hodnocením A.

V Olomouci dne: 15.5.2022

Podpis