

**Posudek na dizertační práci Mgr. J. Zajace nazvané
„Mechanistické studie zaměřené na poznání mechanismů toxických účinků
komplexů přechodových kovů v nádorových buňkách“.**

Práce se zabývá závažnými vědeckými problémy nové skupiny derivátů odvozených od cisplatiny. Tato látka byla v roce 1965 B. Rosenbergem (USA) navržena jako účinný lék při chemoterapeutické léčbě rakoviny. V rámci spolupráce týmu prof. V. Brabce se zahraničními i domácími laboratořemi (Itálie, Španělsko, Německo a Izrael) byla získána řada velmi významných výsledků, obsažených v 5 pracích publikovaných v renomovaných časopisech. Jde o náročný interdisciplinární výzkum, vyžadující odborné znalosti a dovednosti od anorganické syntézy až po biologii, zahrnující práci s buněčnými kulturami, který je bez spolupráce více laboratoří těžko představitelný.

J. Zajac (JZ) je spoluautorem všech pěti prací a na jedné z nich je uveden jako první autor a na druhé sdílí první autorství s autorem zahraničním. Jeho dizertace má více jak 200 stran a obsahuje 213 citací literatury. Dizertace i autoreferát jsou napsány ve slovenštině a dobře se čtou.

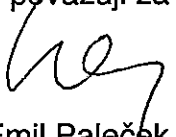
Všechny práce JZ se zabývají otázkou jak zlepšit léčebné účinky derivátů Pt(II) a Pt(IV) i komplexů Ru a Ir. Zajímavé výsledky byly získány s konjugáty diklofenaku (DCF) s Pt centrem a zvláště s tím konjugátem, kde byla k vazbě použita karboxylová skupina DCF. Vzniklý konjugát se vázal na buněčnou DNA více než cisplatina. Velmi důležité se jeví i zjištění, že rutheniový komplex NAMI-A má schopnost selektivně inhibovat růst metastáz. Cílený transport platinových léčiv pomocí magnetických nanočástic, pokrytých karboxymethylcelulózou, nabízí účinnější léčbu i snížení nežádoucích vedlejších účinků.

Kandidátovi bych rád položil následující otázky:

1. V práci je uvedeno , že hlavním cílem Pt-cytostatik je DNA, a že jejich vazba vyvolává v DNA konformační změny. Prosím o shrnutí těchto změn a diskusi k otázce jak je ovlivňována tato vazba na DNA v chromatinu a zda byl uvažován i vliv případné superhelicity u DNA.
2. V r. 2010 P. Horáková et al. publikovali v *Anal. Chem.* práci, která ukázala, že DNA modifikovaná cis-platinou poskytovala specifické voltametrické signály, podmíněné katalytickým vylučováním vodíku na rtuťových elektrodách. Zajímá mě Váš názor na tuto práci i na možnosti jejího využití při analýze komplexů Pt, Ru a Ir, kterými se Vaše dizertace zabývá. Předpokládám, že víte, že váš školitel Prof. Dr. V. Brabec DrSc již v minulém století významně přispěl k výzkumu elektrochemie DNA a může být Vaším rádcem i v této otázce.

Práci Mgr. J. Zajace považuji za mimořádně úspěšnou a doporučuji ji k obhajobě.

Brno, 26. 7. 2017


Prof. RNDr. Emil Paleček DrSc
Vedoucí vědecký pracovník BfÚ AV ČR v Brně

POSUDOK OPONENTA

na dizertačnú prácu Mgr. Juraja Zajaca „*Mechanistické štúdie zamerané na poznanie mechanizmov toxických účinkov komplexov prechodných kovov v nádorových bunkách*“ vypracovanú na Katedre biofyziky, Přírodovědeckej fakulty Univerzity Palackého v Olomouci pod vedením prof. RNDr. Viktora Brabca, DrSc. v rámci doktorského študijného programu Fyzika, odboru 1702V005 Biofyzika.

Predložená dizertačná práca Mgr. Juraja Zajaca sa zaoberá problematikou výskumu a vývoja nových metaloterapeutík nádorových chorôb a poznávania molekulárnej podstaty ich biologického pôsobenia. Táto problematika patrí medzi veľmi aktuálne a kľúčové oblasti súdobého biomedicínskeho výskumu. Tento fakt sa odzrkadlil aj v rozsahu a hĺbke podpory aktivít dizertanta z vedeckých projektov národného (GA ČR, IGA UPOL) i medzinárodného (KONTAKT II) charakteru.

Dizertačná práca má klasické členenie s výkladovo veľmi silnou teoretickou časťou, ktorá by podľa názoru oponenta mohla slúžiť i ako učebný text pre pregraduálnych študentov biofyziky, biochémie či bioanorganickej chémie. Autor názorne popisuje dnes klinicky používané a potenciálne chemoterapeutiká nádorových chorôb zo skupín komplexov platinových i neplatinových kovov a hybridných nanočasticových systémov. Rovnako podrobne sú popísané i metodiky, ktoré dizertant využil pri príprave podkladov pre svoju prácu, ktorá bola zjavne z väčšej časti realizovaná na pracovisku Biofyzikálneho ústavu AV ČR v Brne. Látky pre mechanistické štúdie získal autor buď z komerčných zdrojov alebo v rámci konkrétneho projektu vedeckej spolupráce s niektorým z významných pracovísk zaoberajúcich sa výskumom a vývojom nových metaloterapeutík vo svete. V rámci kapitol „4. Výsledky a diskusia“ a „5. Záver“ dizertant komentuje dosiahnuté výsledky, ktoré sa stali podstatou piatich veľmi kvalitných publikácií v renomovaných zahraničných časopisoch (*Dalton Trans.*, *J. Inorg. Biochem.*, *Chem.-Eur. J.*, *Chem. Commun.*, *Inorg. Chem.*). K výsledkom práce, ktoré prešli v rámci uvedených vedeckých časopisov veľmi rigoróznym recenzným konaním nie je preto možné čokoľvek namietat.

V práci samotnej sa ale vyskytuje niekoľko pasáží, ktoré mierne narušujú jej inak vysokú kvalitu a zrozumiteľnosť. Jedná sa predovšetkým o krypticky formulované ciele práce v kapitole 2, ktoré by mohli kľudne nahradiť až neobvykle rozsiahly trojstranový abstrakt (Smernica dekana PŕF UP č. A-14/5/SD pritom anticipuje jednostranový abstrakt).

V práci taktiež absentuje povinné prehlásenie (vyžadované Študijným a skúšobným poriadkom UP Olomouc, v čl. 44, ods. 5) o konkrétnej miere zapojenia dizertanta do riešenia v práci dedikovaných grantových projektov, ktoré by malo doplniť prehlásenia o spoluautorskom podiele dizertanta na publikáciách uvedené v prílohe dizertačnej práce.

Z formálneho hľadiska sa potom v práci vyskytuje pomerne veľké množstvo terminologických nedostatkov, predovšetkým sa to týka chemického názvoslovía komplexných zlúčenín, napr. na str. 33 – nesprávne uvedený názov *cis,trans,cis*-dichlórodihydroxobis(izopropylamín)-platina(IV) by mal byť správne *cis,trans,cis*-dichlorido-dihydroxido-bis(izopropylamín)platičitý komplex; na str. 34 – nesprávne uvedený názov *trans,cis,cis*-bis(acetato)aminocyklohexyl-amín-dichlóroplatina(IV) by mal byť správne *trans,cis,cis*-bis(acetáto)-cyklohexylamín-ammin-dichloridoplaticitý komplex; na rovnakej strane nižšie nesprávny názov Amino(cyklohexylamín)-dichlóroplatina(II) by mal byť správne *cis*-ammin-cyklohexylamín-dichloridoplatnatý komplex; ďalej sa v celom texte opakuje názvoslovne chybný názov prvku ruténium (je uvedené nesprávne ako ruthénium); na str. 41 – nesprávny názov NAMI-A (imidazolium *trans*-[tetrachlorido(imidazol)(dimetylsulfoxid) ruthenát(III)]), podľa platného názvoslovía koordinačných zlúčenín by mal byť *trans*-[tetrachlorido-(1H-imidazol- κ N3)-(dimetylsulfoxid- κ S)rutenitan] (1H-imidazólia) a na rovnakej strane uvedený KP1019 (indazolium *trans*-[tetrachloridobis(1H-indazol) ruthenát(III)]) by mal byť správne *trans*-[tetrachlorido-bis(1H-indazol- κ N3)rutenitan] (1H-indazólia); na str. 47 je nesprávne uvedený chemický názov ligandu *dach* = R,R-1,2-diaminocyklohexán, správne má byť (R,R)-cyklohexán-1,2-diamín.

Na viacerých miestach sa nachádzajú aj priestupky proti pravopisu, napr. na str. 54 (cytometru), na mnohých miestach sa používa slovo bunečný namiesto bunkový, na str. 28 (Apotóza) atď.

Záverom možno konštatovať, že uvedené pripomienky zásadne neznižujú úroveň predloženej dizertačnej práce a navyše Mgr. Juraj Zajac presvedčivo svojimi publikačnými výstupmi preukázal schopnosti experimentálne vedecky pracovať, vyhodnocovať a spracovávať výsledky a nakoniec ich i publikovať. Predložená dizertačná práca sa zaoberá veľmi aktuálnou problematikou a úrovňou použitých metód i spracovaním (až na formálne nedostatky uvedené vyššie) splňuje požiadavky kladené na tento typ kvalifikačných prác.

Autor svojou publikačnou a tvorivou činnosťou splňuje a dokonca prevyšuje kritériá, kladené na kvalitu absolventov doktorského štúdia na Prírodovedeckej fakulte UP v Olomouci. Preto **odporúčam** predloženú dizertačnú prácu prijať k obhajobe za účelom získania vedecko-akademickej hodnosti Ph.D. (*philosophie doctor*) v študijnom odbore **1702V005 Biofyzika**.


doc. PharmDr. Ján Vančo, Ph.D.