

Posudek vedoucího na diplomovou práci

Autor práce: Bc. Miroslav Peřina

Název práce: Selektivní inhibice cyklin-dependentních kinas u hematologických malignit

Vedoucí práce: Mgr. Radek Jorda, Ph.D.

Poř. číslo	Kritérium hodnocení	Body (0-5)
1	Pracovní aktivita	5
2	Zájem o řešenou problematiku (četnost diskusí s vedoucím, znalost relevantní literatury)	5
3	Manuální zručnost	5
4	Pečlivost a spolehlivost	5
5	Vyhodnocování a interpretace experimentálních výsledků	5
6	Samostatnost při sepisování práce	5
Celkem bodů		30

Max.
30

Komentář k práci, připomínky a dotazy

Diplomová práce Bc. Miroslava Peřiny se v teoretické části zabývá přehledem inhibitorů cyklin-dependentních kinas 4 a 6, které se především účastní v buňce regulace buněčného cyklu. Cílení těchto enzymů se totiž ukázalo jako vhodná strategie pro léčbu karcinomu prsu a pouze inhibitory CDK4/6 (celkem 3, kterými se i zabýváme v diplomové práci) se v současnosti mohou „pyšnit“ tím, že jsou schválené jako léčiva. Ostatní inhibitory CDK4/6 jsou v různých fázích klinického testování.

Teoretická část práce je zpracována přehledně s využitím nejnovější dostupné literatury. Literární rešerše pojednává o funkci, struktuře a roli CDK4/6 a o jejich inhibitech. Nejzajímavější část, kterou se zabývá i praktická část práce, je pojednávání o vedlejších cílech jednotlivých inhibitorů, které se vzájemně liší a mohou tak (v případě dostatečné validace) použití některého z inhibitorů zvýhodňovat v případné terapii nebo naopak. Toto je velice ožehavé téma, jelikož u některých léčiv nebo klinických kandidátů se nepodařil objasnit terapeutický účinek přes jejich hlavní cíl. To, znamená, že vedlejší cíl (označovaný jako side-effect, off-target) nemusí být nežádoucí, ale naopak může prospět k širšímu spektru aplikovatelnosti léčiva. Příkladem může být použití ibrutinibu (schválený BTK inhibitor) na vybrané karcinomu prsu díky jeho schopnosti inhibovat kinasy rodiny HER.

V experimentální části se Bc. Miroslav Peřina naučil dostupné metodiky zavedené v naší laboratoři určené pro biochemickou charakterizaci studovaných inhibitorů. Díky velké pečlivosti a pracovitosti nebyl pro studenta problém si během diplomové práce většinu zavedených metod osvojit. Kromě běžných molekulárně-biologických metod (elektroforéza,

western blotting, stanovení celkových proteinů) chci zdůraznit pečlivou práci ve tkáňových kulturách, která je zřejmě nejnáročnější pro velkou náročnost právě na sterilitu a náchylnost na nejrůznější typy kontaminace. Další metodikou, kterou mohu vypíchnout je analýza buněčného cyklu na průtokovém cytometru a její vyhodnocování.

V neposlední řadě bych rád podotknul, že Bc. Miroslav Peřina paralelně pracoval na dalším projektu v naší pracovní skupině, kde si osvojil transformaci, kultivaci bakterií a afinitní izolaci proteinu a z toho vyplývá jasný zájem a pozitivní přístup k laboratornímu bádání, který významně oceňuji.

Jelikož řešená diplomová práce svým obsahem spadá do řešeného projektu GAČR, předpokládáme, že data budou v dohledné době publikovány v impaktovaném časopise.

Závěr: práci doporučuji / ~~nedoporučuji~~ k obhajobě.

V Olomouci dne 2.6.2020

Podpis: Mgr. Radek Jorda, Ph.D.

