MUNI
PŘÍRODOVĚDECKÁ
FAKULTA

Posudek oponenta disertační práce

Masarykova univerzita	
Přírodovědecká fakulta	
Doktorský studijní program a specializace	Molekulární a buněčná biologie a genetika
Student	**Mgr. Mária Krchniaková**
Disertační práce (název)	Low-molecular-weight inhibitors of signaling pathways and their potential use in combined therapy of solid tumors in
Oponent	**prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D.**
Pracoviště oponenta	Katedra laboratorních metod a Ústav farmakologie, Lékařská fakulta MU, Brno

Text posudku (rozsah dle zvážení oponenta) …

Disertační práce autorky je interpretivním souhrnem pěti publikovaných sdělení - dvou přehledných článků a tří článků originálních. Práci konstituuje 38 stránek (1-38) komentovaného textu a dále obsáhlý seznam literatury (39-53). Zbývající část díla tvoří přiložené publikované práce.

Jádrem disertační práce jsou výsledky experimentální činnosti s chemickými sloučeninami - thiosemikarbazony, které by mohly být potenciálně užity jako komponenty komplexní protinádorové farmakoterapie dětských maligních onemocnění. Ve svých publikacích autorka dokládá, že existuje farmakologický synergismus mezi uvedenými látkami a některými (resp. sledovanými) tyrozinkinázovými inhibitory. Dílčí interakční aspekty jednotlivých látek studované na buněčných modelech dětských tumorů jsou předmětem publikovaných sdělení. Zajímavým mechanismem pozorovaným v publikovaných pracech je sekvestrace některých aktivních terapeutik v buněčných organelách, konkrétně lysozomech.

V závěru práce autorka shrnuje jednak známá fakta a jednak výsledky jejích studií a konstatuje, že kombinační farmakoterapie zůstává hlavním pilířem farmakoterapie a pediatrické onkologii. Schopnost chelátorů železa (thiosemikarbazonů) obnovit citlivost k doxorubicinu sekvestrovaného v

lysozomech interpretuje jako výzkumnou možnost užití těchto látek v designu budoucích léčebných strategií.

1. k autorce mám následující dotaz: sama píše, že klinická hodnocení s thiosemikarbazony byla ukončena pro významnou klinickou toxicitu - z čeho tedy dovozuje, resp. o co opírá svůj závěr, že výsledky její práce, tj kombinace chelátorů železa a dalších protinádorových léčiv signalizují významný potenciál pro jejich užití v kombinované léčbě?

2. k autorce mám následující výtku, a sice neznalost toho, co znamená LDH, což je několik dekád vyšetřovaný enzym laktátdehydrogenáza - NIKOLI lactose dehydrogenase; jde o fundamentální neznalost v jinak zdařilém a obsáhlém díle.

Nedostatky: - rozvláčný úvod s deskriptivním popisem některých pediatrických maligních diagnos, triviální převzaté obrázky z veřejně dostupných zdrojů; šlo citovat příslušné zdroje.
Klady: důkladnost, obsažnost zpracování, dobře literárně podložené textové části, výborná angličtina, kvalitní publikace

Résumé: práce je zdařilým a obsáhlým dílem, které demonstruje hloubku odborného záběru autorky. Autorka demonstrovala schopnost samostatné vědecké práce, demonstrovala schopnost psaní vědeckých textů v anglickém jazyce - angličtina je mimochodem výborná - a demonstrovala schopnost interpretace experimentálních výsledků v kontextu poznatků nádorové biologie.
Práci doporučuji k obhajobě a po jejím úspěšném průběhu doporučuji autorce udělení titulu Ph.D.

Závěr

V disertační práci student prokázal tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu:
ANO ☒ NE ☐

Disertační práci doporučuji k obhajobě:
ANO ☒ NE ☐

Datum Klikněte nebo klepněte sem a zadejte text.

…….
Podpis

Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta

Kotlářská 267/2, 611 37 Brno
E: veda@sci.muni.cz, www.sci.muni.cz
Bankovní účet: KB Brno, číslo účtu: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224