

Oponentský posudek k diplomové práci **Bc. Veroniky Jůzové**,
Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, 2011:

"Stanovení cytotoxicity vanadocenových komplexů s N, N chelátujícími ligandy"

Oponent: Ing. Pavel Šiman, CSc.
Lékařská fakulta UK, Ústav lékařské biochemie
500 01 Hradec Králové, Šimkova 870

Cílem předložené diplomové práce bylo stanovení cytotoxicity některých vanadocenových derivátů a porovnání vlivu jejich struktury na hodnoty IC 50.

Diplomová práce má rozsah 66 stran, přičemž podstatnou částí textu je rozsáhlý teoretický úvod s širokým záběrem témat. V něm jsou definována a rozdělena cytostatika, a to se zvláštním důrazem na sloučeniny platiny a na metaloceny. Dále jsou uvedeny formy chemoterapie nádorových onemocnění vč. jejich nežádoucích účinků a jsou zmíněny buněčné procesy apoptóza a nekróza. Rovněž jsou popsány i základní charakteristiky dvou v práci použitých nádorových buněčných linií. Teoretický úvod nejenže pokrývá vlastní téma diplomové práce, ale dosti značně jej přesahuje a zpřístupňuje tak problematiku cytostatik i nezasvěcenému čtenáři. Chemik potom přivítá uvedení strukturních vzorců některých z látek.

Část vyhrazená experimentální práci, jejím výsledkům a diskusi má rozsah 23 stran a obsahuje 3 obrázky, 6 tabulek a 18 grafů.

Konečně část věnovaná použité literatuře obsahuje 34 položek vč. novějších citací článků z renomovaných časopisů.

K předkládané práci mám následující připomínky a dotazy:

1) Formální a faktické připomínky:

- překlepy a chybějící písmena (např. str. 15 u prim. chemoterapie: "u sensitivních neoplatí", str. 20 dole: "xantinoxodasa", str. 21: "Podophylum" (má být „Podophyllum“), str. 25: "pregreduje", str. 32: 2x "flourotitanocen", str. 39: "...se barví modř.", str. 42: "... jamky ... obsahovalí ..."),
- nekonzistentní skloňování (např. str. 32: "... na Sprague-Dawley krys.", str. 37: poslední věta),
- neohrabaná vyjádření (např. str. 16: u mezenchymových nádorů místo " - tyto nádory ..." lépe použít novou větu: "Sarkomy ...", str. 32: místo "... renální karcinomy, vůči nimž je cDDP rezistentní." použít: "... renální karcinomy, které jsou vůči cDDP rezistentní.", str. 32: "u molybdenových solí heteropolykyselin" použít "u solí molybdenových heteropolykyselin", str. 35: poněkud neobvyklý termín „nevazebná elektronová dvojice“ místo „volný el. pár“),
- nejasná a tím i občas nesprávná vyjádření (např. str. 5: "inhibiční účinek", aniž by bylo explicitně jasné, o jakou inhibici jde, str. 32: "Příkladem antiangiogenním sloučenin molybdenu je tetrathiomolybdenan, který chelátuje měď a je esenciálním kofaktorem ve výživě nových cév." - jak může být antiangiogenní sloučenina esenciálním kofaktorem výživy nových cév?, str. 35: velmi nejasné vysvětlení σ - a π -donorů, zvláště pak tzv. π -akceptorových ligandů, str. 40: u výhod WST oproti MTT " a má lineární rozsah." - čeho? a "Je rychlý ..." - co?,

str. 47: u detekce "1 ml WST 1:4 ml PBS" navozuje dojem, že WST je kapalina a ne nějaký firmou dodávaný roztok této látky,

str. 48: u chemikálií a roztoků není uvedena forma WST (tedy roztok, viz poznámka výše)),

- nedokončené či zkomolené věty (str. 18: u mechanismu vzniku rezistence poslední bod, str. 37: u apoptózy: "..., který buňku za nádorovou či infikovanou.")

- nadbytečné informace nebo nedostatečně vysvětlené informace (např. str. 25: u prevence kardiotoxicity "intracelulárně chelátuje ionty železa", aniž by bylo alespoň naznačeno, jakou souvislost mají tyto ionty s kardiotoxicitou doxorubicinu,

str. 48: u přístrojů a pomůcek je snad zbytečné uvádět např. lednici a mrazák a jejich výrobce, u mikroskopu se pak nejedná o "typ", ale o výrobce,

str. 42: tabulky 1 a 2 se zdají poněkud zbytečné, zatímco důležitá informace o rozpouštění v médiu obtížně rozpustných vanadocenů je zmíněna velmi nedostatečně. Případný vliv přítomnosti DMSO v roztocích oněch látek na buňky pak chybí úplně).

Za nedostatek považuji i rozdíl grafického (obr. 1) a následujícího textového rozdělení cytostatik na str. 18 a dále, aniž by tento nesouhlas byl jakkoli vysvětlen.

U grafů závislosti viability na koncentraci nebo v popisu vyhodnocení chybí být i jen zmínka, proč u některých závislostí byla použita funkce "Hill" a u jiných "Boltzmann".

Další výtku se týká nepřehledné formy velmi důležitého slovního porovnání cytotoxicity různých preparátů v závislosti na substituentech a ligandech pod tabulkou 6 na str. 59-61. Zde by jistě bylo vhodnější text doplnit tabulkami podobnými tab. 6, než výsledky uvádět jen textovou formou, zneřehledněnou navíc zbytečným a stále se opakujícím textem "IC 50 =" a " $\mu\text{mol/l}$ ", který je u všech výsledků stejný a který stačilo uvést jednou v textu nad porovnávanými hodnotami.

Textové uvedení výsledků a jejich diskuse je poněkud neproporcionální jak k teoretickému úvodu, tak i k nesporně odvedené experimentální práci, neboť podstatnou část oněch 13 stran tvoří grafy (celých 9 stran).

2) Dotazy:

1. V čem je vazba Cp-kruhů na centrální atom "nespecifická" (viz. str. 30)?
2. Do jaké míry je vazba acidoligandů resp. Cp-kruhů na centrální atom koordinační?
3. Byla zkoumána či kontrolována stabilita použitých vanadocenů na vzduchu či v roztoku?
4. Proč je v tabulce 5 (přehled testovaných sloučenin) u označení všude "Ha"?

Závěr

Přes výše uvedené výtky předložená práce, dle mého názoru, splnila požadavky zadání a **vyhovuje** všem předpisům stanoveným pro diplomové práce. Proto ji navrhuji **přijmout** a vzhledem ke kvalitě odvedené práce ji hodnotím známkou **velmi dobře**.

V Hradci Králové, 16.5.2011


Ing. Pavel Šiman, CSc.