

Posudek vedoucího diplomové práce **Bc. Lucie Šacherlové** na téma: „*Studium protinádorového účinku vybraných organokovových komplexů molybdenu na lidských leukemických buňkách MOLT-4*“.

Předkládaná diplomová práce je zaměřená na stanovení cytotoxické aktivity nově syntetizovaných monocyklopentadienylových a monoindenylových komplexů molybdenu, které byly testovány na nádorové buněčné linii odvozené od akutní T-lymfoblastické leukémie (MOLT-4).

V teoretické části studentka systematicky shrnula literární poznatky o současných protirakovinových léčivům a mechanismu jejich cytostatického účinku se zaměřením na komplexy přechodných kovů. Všechny uvedené skutečnosti jsou podloženy uvedenou literaturou.

Experimentální část obsahuje dvě na sebe logicky navazující oddíly. V první části je uvedeno stanovení inhibičního účinku ( $IC_{50}$ ) u 13 nově připravených organokovových komplexů, které byly poskytnuty v rámci spolupráce s katedrou Obecné a anorganické chemie. Jako významně cytotoxicky aktivní se ukázaly cyklopentadienylové i indenylové komplexy stabilizované chelátově vázaným substituovaným fenantrolinem. Nejúčinnějším byl komplex  $Mo(InO)(Me_4phen)$  ( $IC_{50} = 0,7 \pm 0,6 \mu mol/l$ ), který byl vybrán i pro navazující studium.

Druhá část pak obsahuje studium mechanismus účinku vybraného komplexu pomocí různých spektrálních metod, průtokové cytometrie, PCR a Western blotu s imunochemickou detekcí. U ovlivněných buněk MOLT-4 došlo ke zvýšení exprese genů TP53 a CDKN1A. Naopak exprese genů CCNB1 a MDM2 byla snížena. Působením komplexu došlo u buněk ke zvýšení fosforylovaných forem CHK1 a CHK2. Dále došlo k aktivaci tumor-supresorových proteinů p53, p21 a proteinů PUMA a BAX. Ke zvýšení došlo také u fosforylovaných forem ERK a p38. Naopak množství proliferčních proteinů MDM2, BCL-2 a PCNA bylo vlivem působení komplexu sníženo. Výsledky ukázaly, že vybraný komplex způsobuje zástavu buněčného cyklu v G1 fázi a indukuje proces vnitřní cesty apoptózy aktivací kaspázy 9. Dále je v diskuzi uvedeno srovnání získaných výsledků s publikovanými daty pro dosud nejpoužívanější metaloterapeutikum cis-DDP.

Práce obsahuje množství původních, zajímavých a po dopracování publikovatelných výsledků. Proto bylo navrženo i „Odložení zveřejnění závěrečné práce“ v souladu s § 47b odst. 4 zákona č. 111/1998Sb., o vysokých školách a čl. 3 Směrnice č. 9/2012.

Všechny mé připomínky k předkládané práci byly vyřešeny v rámci pravidelných konzultací. Z uvedených výsledků vyplývá, že zadání diplomové práce bylo splněno.

**Diplomovou práci doporučuji k obhajobě a hodnotím známkou A.**

Jelikož, dle mého názoru, přesahují výsledky uvedené v této studii standardně předkládané diplomové práce, a s vědomím jaké úsilí a množství volného času studentka vynaložila, si dovoluji navrhnout komisi zvážení na mimořádné ocenění studentky Lucie Šacherlové.

V Pardubicích 28.4.2021  
školitel DP

prof. Ing. Jaromír Vínklárek, Dr.