

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra biologických a lékařských věd.....

Studijní program: Zdravotnická bioanalytika

Posudek oponenta diplomové práce

Oponent/ka: **Doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.**

Rok obhajoby: 2016

Autor/ka práce: Bc. Petra Žáková

Název práce:

**Molekulární mechanismy senzitivity lidských nádorových buněk k inhibitoru
proteinkinázy src dasatinibu**

Rozsah práce: počet stran: 47, počet grafů: 0, počet obrázků: 15,

počet tabulek: 9, počet citací: 42, počet příloh: 0

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: výborná
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: výborný
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: velmi dobré
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Případné poznámky k hodnocení: Cílem práce bylo testování efektu několika kinázových inhibitorů (ve dvou případech se jednalo o již klinicky testované léčivé přípravky) na 5 buněčných liniích metastatického melanomu s mutací BRAF. Vlastní text práce je přehledně uspořádán s minimem nepřesností, koncizně zpracovaná teoretická část nejprve uvádí kliniku melanomu, včetně jeho typů a léčby. Hlavní zájem je pak věnován regulačním mechanismům zprostředkovaným zejména nереceptorovými (cytosolovými) kinázami s důrazem na funkci src kináz. Autorka zde nepochybně prokázala suverenní přehled v dané oblasti (to samé ostatně předpokládá i u případného čtenáře). Výsledky dosažené v praktické části jsou nepochybně důležité pro klinickou praxi.

Dotazy a připomínky: Pokud vůbec lze mít nějaké připomínky, pak by vzhledem k hlavnímu cíli zasluhovala poněkud větší rozpracování část 4.6 (Léčba), či alespoň sem zařadit přehled inhibitorů, jejichž charakteristika (včetně léčebného využití) je uvedena až v části 6 (Materiál a metody), drobné nepřesnosti jsou v práci se zkratkami (např. ve vysvětlivkách jsou často uvedeny pouze anglické významy, nonessential amino acids atd., PDGFR zřejmě značí receptor růstového faktoru trombocytů, nikoliv samotný růstový faktor atd.).

Dotazy: Současné léčebné přístupy lze shrnout následovně:

dakarbazin (jako lék 1. volby), případně interleukin-2 (vysoké dávky ?), další možnosti (zčásti i podle autorky):

- dasatinib (uváděn jako src inhibitor, podle autorky spíše multikinázový inhibitor),
- selumetinib (inhibitor MEK 1 a 2 kináz)
- vemurafenib (inhibitor mutace BRAF)

- ipilimumab (protilátka proti CTLA-4 receptoru)

1. Lze z praktického hlediska (doba přežití) pokládat inhibici kináz MEK efektivnější než inhibici src kináz ?
2. Lze teoreticky uvažovat ještě o dalších možnostech zásahu (viz např. vakcína proti antigenu gp 100) ?
3. Dasatinib byl původně uveden jako léčivo myeloidní leukémie, byla v kontrolovaných klinických studiích prokázána jeho superiorita ve srovnání s dakarbazinem či interleukinem-2 ?

Celkové hodnocení: výborně, k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové dne 13. září 2016

.....
podpis oponentky / oponenta