

OPONENTSKÝ POSUDEK

doktorské dizertační práce

„Interakce inhibitorů cyklin-dependentních kináz s ABC efluxními transportéry *in vitro*: vliv na mnohočetnou lékovou rezistenci v protinádorové terapii“

Autorka práce: Mgr. Daniela Číhalová

Pracoviště: Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakologie a toxikologie

Školitel: prof. PharmDr. František Štaud, Ph.D., Katedra farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Oponent: Prof. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D., Ústav farmakologie, UK LF v Hradci Králové

Obecná charakteristika práce:

Předložená dizertační práce prezentuje formát komentovaného souborů prací postaveného na čtyřech článcích publikovaných v zahraničních časopisech s impakt faktorem 2,769-5,009. U třech z těchto publikací je předkladatelka práce hlavní autorkou. Tím práce splňuje všechny podmínky pro prezentaci této formy kvalifikačního spisu s náležitou stručnější strukturou umožněnou přímou demonstrací publikovaných prací v náhradě za metodickou a výsledkovou část.

Zhodnocení dizertační práce:

V úvodu a teoretické části je přehledně popisován současný stav znalostí v oblasti cyklin-dependentních kináz (CDK), jejich inhibitorů a vztahu těchto látek k ABC transportérům v souvislosti s mnohočetnou lékovou rezistencí u nádorových onemocnění. Všechny prezentované informace poskytují čtenáři dostatečný základ pro posouzení cílů práce a zvolených metodologických postupů.

Cíle práce logicky navazují na recentní problémy popsané v teoretickém úvodu práce. Hlavní orientací nebylo jen posouzení interakčního potenciálu látek známých jako inhibitory CDK s ABC transportéry, ale rovněž zavedení nutného spektra inovativních *in vitro* metod pro hodnocení transportu léčiv.

Metody jsou detailně popsány v příložených publikacích a odpovídají cílům práce. S ohledem na současný stav výzkumu v dané oblasti lze všechny přístupy hodnotit jako plně kompatibilní s nejvyšším mezinárodním standardem.

Výsledková část je součástí publikací. Lze jenom konstatovat, že se autorce podařilo velmi komplexně popsat problematiku vztahu inhibitorů CDK k ABCB1, ABCC1 a ABCG2 transportérům na *in vitro* úrovni za použití lidského modelu. To umožňuje validně se vyjádřit k očekávaným problémům s danými látkami v klinické praxi. Prezentované **závěry** odpovídají dosaženým výsledkům.

Po formální stránce má práce výbornou úroveň, je napsána přehledně a má odpovídající grafickou dokumentaci.

Dotazy oponenta:

- Presentované výsledky se logicky týkají hlavních transportních proteinů zprostředkujících MDR u nádorů. Vytváří se tak i poměrně široké pole pro lékové interakce, jelikož tyto proteiny jsou důležité i pro eliminaci léčiv. Je něco známo o vztahu těchto látek k dalším eliminačním dějům, např. k cytochromu P450, nebo k jiným transportérům typu MRP2, se kterými sdílejí studované transportéry substrátovou specifitu?
- Byly dosud popsány nějaké lékové interakce s inhibitory CDK na úrovni *in vivo*, klinické či preklinické?
- Mohla byste uvést do vztahu inhibiční koncentrace vámi hodnocených inhibitorů CDK *in vitro* s koncentracemi, které jsou dosahovány v rámci klinických studií u lidí v plazmě nebo ve tkáních, a tím se vyjádřit k potenciálu pro vznik lékových interakcí?

Zhodnocení publikační aktivity autorky:

Předkladatelka dizertační práce je prvním autorem u 3 a spoluautorem u 1 impaktované práce. Dále je autorkou řady prezentací na konferencích, kde se jí podařilo dosáhnout dvou prestižních ocenění. V tomto ohledu tedy předkladatelka plní všechna kritéria.

Souhrnné hodnocení práce - závěr:

Dizertační práce Mgr. Daniely Číhalové dle mého názoru představuje více než úspěšné završení jejích vědeckých aktivit v rámci DSP studia. Tato práce ve všech aspektech bohatě naplňuje všechny oficiální požadavky nutné pro úspěšnou obhajobu kvalifikačního spisu této kategorie. **Doporučuji proto kladné přijetí dizertační práce** a její podstoupení k dalšímu řízení, jehož zakončením bude udělení titulu Ph.D.

V Hradci Králové dne 21.1.2016

Prof. MUDr. Stanislav Mičuda, PhD.
Ústav farmakologie
UK v Praze, LF v Hradci Králové