

Oponentský posudek dizertační práce

Kandidátka: Mgr. Daniela Číhalová

Oponent: Doc. PharmDr. Peter Kollár, PhD.

Název práce:

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

Doktorská dizertační práce Mgr. Daniely Číhalové je zaměřena na *in vitro* studium vztahů inhibitorů cyklin-dependentních kináz (CDKI) s ABC efluxními transportéry a jejich vlivu na mnohočetnou lékovou rezistenci v protinádorové terapii. Svým charakterem představuje komentovaný souhrn autorčiných prací publikovaných ve významných vědeckých časopisech s vysokým impakt faktorem. Celkově jde o 4 publikace (z toho 3 prvoautorské), jejichž výsledky prošly náročným vědeckým a metodickým recenzním řízením redakcemi příslušných časopisů a jejich vědecký přínos a hodnota je tedy nesporná.

Práce je napsána na 99 stranách, Teoretická část spolu se Závěrem obsahuje 6 obrázků a 2 tabulky; citováno je 152 zdrojů použité literatury. Za velmi zdařilý považuji teoretický úvod členěný do několika subkapitol. Čtenář je postupně seznamován s rolí cyklin-dependentních kináz (CDK) ve vývoji nádorových onemocnění, jejich využití jako možných farmakologických cílů, jakož i s recentními poznatky o mnohočetné lékové rezistenci a mechanismy jejího zprostředkování doprovázející protinádorovou terapii. Další subkapitola Teoretické části se zabývá přehledem inhibitorů cyklin-dependentních kináz vybraných pro účely studia interakcí s ABC transportními systémy.

Deklarovaným cílem předložené dizertační práce bylo objasnit interakce studovaných CDKI s ABC efluxními transportéry pomocí *in vitro* metod a zjistit, zda mohou tyto interakce ovlivnit efektivitu podání konvenčních protinádorových léčiv v lidských nádorových buňkách. Vzhledem k tomu, že léková rezistence při protinádorové terapii představuje závažný a intenzivně studovaný problém, je zaměření a cíle dizertace na objasnění molekulárních mechanismů a podstaty těchto jevů bezesporu aktuální a klinicky vysoce významné.

Následující komentovaný soubor publikovaných původních experimentálních prací je tematicky homogenní, rozsahově vyvážený a podává dobrý přehled o dosažených výsledcích a jejich významu pro danou problematiku. Zde je potřeba jednoznačně ocenit dlouhodobé kompaktní a soustředěné vědecko-výzkumné zaměření kandidátky, které je patrné také z uvedeného výčtu ústních a posterových prezentací výsledků její práce. Kvalitu těchto výsledků dokládá také několik ocenění získaných na vědeckých konferencích v zahraničí (Rakousko, Velká Británie).

Autorka v Závěru dizertační práce konstatuje, že pomocí metod *in vitro* se podařilo prokázat, že CDKI mohou s ABC transportéry interagovat v roli inhibitorů nebo substrátů, a tedy, že se dá předpokládat, že při terapeutickém podání v kombinaci s dalšími léčivými může dojít ke vzniku lékových interakcí. Navíc, inhibiční aktivity CDKI vůči ABC transportérům by mohlo být klinicky využito při překonávání mnohočetné lékové rezistence nádorových buněk. Uvedené závěry posouvají znalosti dané problematiky nejen v rámci základního výzkumu, ale mají významný přesah i do klinické praxe.

Otázky:

- 1) V práci se, mimo jiné, zabýváte interakcí mezi Vámi studovanými CDKI a konvenčními protinádorovými léčivými. Tyto kombinační *in vitro* studie jsou uvedeny také ve Vámi publikovaných impaktovaných článcích. Vzhledem k tomu, že tato metodika nebyla v dizertační práci podrobněji vysvětlena, mohla byste popsat princip tzv. kombinačního indexu (CI), resp. metodu dle Chou-Talalaye?
- 2) Na str. 13 zmiňujete roli cyklinu E v průběhu buněčného cyklu. Dokázala byste popsat tzv. nízkomolekulární (LMW) formy cyklinu E (někdy označované jako „truncated forms“) a jejich expresi v různých typech lidských buněk?
- 3) Je z dostupné literatury známa nějaká studie, která by poukazovala na vyšší efektivitu kombinace CDKI + inhibitor ABC transportéru při protinádorové léčbě u lidí?
- 4) Jaké jsou Vaše další výzkumné plány v této oblasti výzkumu? Neplánujete např. přenést Vámi dosažené výsledky z buněčné úrovně na některý ze zvířecích modelů, a potvrdit tak Váš předpoklad vzájemných lékových interakcí uvedený v posledním odstavci Abstraktu? Např. ovlivnění přestupu některého z CDKI do mozku myši (např. u palbociclibu je značně omezen) pomocí inhibitorů ABC transportérů.

Dizertační práce autorky Mgr. Daniely Číhalové je dokladem velmi dobré vědecké úrovně dizertantky, jakož i schopnosti prezentovat dosažené badatelské výsledky jasnou a srozumitelnou formou. K práci nemám zásadní připomínky; po formální i obsahové stránce splňuje nároky na tento typ práce, přináší vědecky zajímavá zjištění, a proto ji **doporučuji k obhajobě.**

.....

V Brně dne 18. ledna 2016

Doc. PharmDr. Peter Kollár, Ph.D.
Ústav humánní farmakologie a toxikologie
Farmaceutická fakulta
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno