

Název rigorózní práce **Testování inhibiční aktivity nových protinádorových léčiv vůči vybraným izoformám cytochromu P450**

Uchazeč **Mgr. Pavla Kroulíková**

Oponent **PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.**

Posudek oponenta rigorózní práce

Cílem rigorózní práce bylo testovat schopnost vybraných látek ze skupiny inhibitorů tyrozinkináz (alectinib, brivanib, osimertinib a selumetinib) inhibovat různé izoformy cytochromu P450 (např. CYP3A4, CYP3A5, CYP1A2, CYP2D6 apod.) pomocí komerčně dostupných Vivid CYP450 kitů. Práce je zpracována na 54 stranách, obsahuje 16 obrázků, 9 tabulek a obsahuje přes 50 referencí, z nichž řada cituje práce z posledních pěti let, což dokumentuje aktuálnost tématu. Práce je velmi pěkně a přehledně napsaná, grafická úroveň je vysoká. K práci mám několik komentářů a otázek.

Komentáře a otázky:

1. kapitola 4.2.2., str. 12: Uvádíte, že k indukci cytochromu P450 dochází při zvýšené expozici substrátem. Opravdu je tomu tak vždy?
2. kapitola 4.2.2., str. 12: Tvrďte, že k inhibici dochází, pokud jsou léčiva metabolizována stejným enzymem. V takovém případě se jedná o kompetitivní mechanismus. Existuje ještě jiný mechanismus inhibice biotransformačních enzymů?
3. kapitola 4.4., str. 14-15: Informaci, že existuje synergismus v kombinační léčbě inhibitory tyrozinkináz a nespecificky působícími cytostatiky dokumentujete kromě jiného citací prací Hofman a kol. 2012 a Číhalová a kol. 2015. Nicméně tyto práce se věnují synergismu s inhibitory cyklidependentníchkináz. Patří tento typ terapeutik mezi inhibitory tyrozinkináz?
4. kapitole 4.5 str. 15: Zde uvádíte, že se vám testované inhibitory tyrozinkináz používají u rakoviny prsu, ale v kapitolách blíže popisující testované látky to uvedeno není. Který z nich se tedy v této indikaci používá?
5. V úvodní kapitole zmiňujete, že přežívání žen s rakovinou prsu je kolem 80 %. Je to čistě důsledek progresu ve farmakoterapii nebo v tom hrají roli i jiné faktory?
6. Existuje u metody Vivid nějaká procentuální hranice (cut-off), kdy lze testovanou látku pokládat za inhibitor?
7. Uveďte důvod, proč výsledky nebyly statisticky hodnoceny.
8. Jaký předpokládáte mechanismus vzniku synergismu mezi inhibitory tyrozinkináz a nespecificky působícími cytostatiky?

Práci doporučuji k obhajobě v rámci rigorózního řízení.