

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmakologie a toxikologie

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Autor/ka práce: **Kateřina Novotná**

Vedoucí práce: Doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

Rok obhajoby: 2021

Garant práce:

Oponent/ka: RNDr. Jakub Hofman, Ph.D.

Název práce:

**Interakce gilteritinibu s transportéry OCT1 a OCT2; vztah ke konvenční terapii  
akutní myeloidní leukémie**

---

Rozsah práce: počet stran: 51, počet obrázků: 18, počet tabulek: 2, počet citací: 78

**Hodnocení práce:**

- a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: výborná
- b) Náročnost použitých metod: výborná
- c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): výborné
- d) Kvalita získaných experimentálních dat: velmi dobrá
- e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): výborné
- f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: velmi dobré
- g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: výborná
- h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: výborná
- i) Splnění cílů práce: výborné
- j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: výborné
- k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): velmi dobrá
- l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): výborná

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: V předložené diplomové práci se autorka věnuje možným interakcím gilteritinibu s transportéry OCT1 a OCT2. Práce je logicky členěna, jazyková úroveň je vysoká, vyskytuje se pouze minimum překlepů nebo nesprávných formulací. Teoretická část je z odborného hlediska velice kvalitně zpracována, nechybí žádné důležité informace nutné pro dobrou korelaci s obsahem části experimentální. Metodický a experimentální rozsah práce je mírně nadstandardní. Výsledky jsou pečlivě popsány a odpovídajícím způsobem diskutovány. Celková úroveň práce je velmi vysoká. Po obsahové ani grafické stránce k práci nemám žádné zásadní výhrady, mám pouze několik připomínek a dotazů.

Dotazy a připomínky:

Připomínky:

- 1) Místy, zejména v teoretické části, se vyskytují příliš složité a dlouhé věty, což v kombinaci s občasnými chybami v interpunkci snižuje čitelnost textu. Relativně časté jsou i chyby ve skloňování sloves (př. podílejících se/podílejší se na str. 5) a jiných slovních druhů (př. počínající/počínaje na str. 3).
- 2) Není sjednocené psaní s/z (např. tyrosin/tyrozin). Názvy enzymů se v češtině píší jednoslovně (v práci nejednotné, převažuje chybná varianta).
- 3) Obr. 1 by měl být veden jako tabulka.
- 4) Na str. 11 označujete glasdegib jako enzymový inhibitor. Toto léčivo inhibuje Smoothened protein, což je receptor spřažený s G proteinem.
- 5) Na straně 5 je zmíněno léčivo lenitoxid, které neexistuje (pravděpodobně to měl být teniposid).
- 6) Metodologická část je psána v činném i trpném rodě, přičemž mix obou se objevuje dokonce v rámci jednotlivé metodiky (5.2.2), což působí nevhodně až rušivě. Správné je vybrat si jednu variantu a tu použít v celé metodické části.
- 7) V sekci 5.4 chybí uvedení post-testu.
- 8) Na straně 37 píšete, že v obrázku 17 u kontrolní linie nejsou při použití verapamilu vidět významné změny v transportu gilteritinibu. V následující větě ale existenci změn přiznáváte. Není provedena statistika pro tuto variantu, takže bych byl opatrnější při formulování závěru.
- 9) Připomínku mám k designu akumulačních experimentů, kde kromě varianty MDCKII-OCT1-daunorubicin chybí jednak kontrolní buňky, ale také modelový inhibitor. Z literatury je známo, že daunorubicin je substrátem OCT1 a pravděpodobně není substrátem OCT2 (Andreev et al., 2016). Podobně je na tom mitoxantron. Bez kontrolních buněk a modelového inhibitoru bych byl opatrný s formulacemi typu OCT-zprostředkovaný transport, které se vyskytují na více místech ve výsledkové části i v diskuzi. Bez kontrolních buněk a modelového inhibitoru neexistuje zřejmé potvrzení toho, že Vámi použitá cytostatika jsou v modelu MDCKII opravdu funkčními substráty.

Dotazy:

- 1) Jako základ hypotézy pro Vaši práci slouží graf z buněk H60, u nichž po přidání gilteritinibu dochází ke snížení akumulace daunorubicinu. Je z literatury známo, že by tato buněčná linie exprimovala OCT1 transportér?
- 2) Jak si vysvětlujete absenci efektu gilteritinibu na akumulaci mitoxantronu v MDCKII-OCT1 buňkách? Mitoxantron by měl být OCT1 substrátem, podobně jako daunorubicin, u nějž gilteritinib vliv na akumulaci měl.
- 3) Rozdíl v transportu gilteritinibu je mezi transdukovanými a parentními buňkami jen okolo 5%, což se mi zdá být relativně málo na to, aby bylo možné gilteritinib prohlásit za substrát OCT1 a OCT2. Na tomto nízkém rozdílu by se mohly podílet endogenní Oct transportéry přítomné v kontrolních buňkách, což je zřejmé z reakce kontrolních buněk na verapamil. Pro efluxní transportéry existuje jasně definovaný parametr (BA/AB poměr větší než 2), který slouží k vyvození závěru, zda testovaná látka je nebo není substrát. Mají podobný parametr také influxní transportéry?

**Celkové hodnocení, práce je: výborná, k obhajobě: doporučuji**

V Hradci králové dne 20.5.2021

.....  
podpis oponentky / oponenta