

INTERAKCE INHIBITORŮ CYKLIN-DEPENDENTNÍCH KINÁZ S ABC LÉKOVÝMI TRANSPORTÉRY IN VITRO A IN SITU

autora Mgr. Jakuba Hofmana

Obor: farmakologie a toxikologie, , Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Univerzity Karlovy v Praze

Oponent: Doc. RNDr. Vladimír Kryštof, Ph.D.
Laboratoř růstových regulátorů, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého
v Olomouci & Ústav experimentální botaniky Akademie věd ČR, v.v.i.

Posuzovaná disertační práce je zaměřena na studium interakcí nízkomolekulárních inhibitorů cyklin-dependentních kinas s některými lékovými transportními kanály. Pomocí různých metodických přístupů je v ní prokázána inhibice efluxních transporterů BCRP a P-gp studovanými inhibitory CDK a také substrátová afinita některých inhibitorů k těmto transportérům. Tyto interakce byly charakterizovány jak metodami *in vitro*, tak *ex vivo*. Navazující část pak rozvíjí tyto poznatky směrem k praktickému použití, neboť ukazuje možnost vzájemných interakcí mezi inhibitory CDK a některými standardními protinádorovými cytostatiky a možnost ovlivnění lékové rezistence.

Syntetické nízkomolekulární inhibitory CDK jsou v současné době vyvíjeny jako potenciální terapeutika pro léčbu nádorových onemocnění. Několik desítek provedených klinických testů přineslo poněkud rozpačité výsledky a tak je stále zřejmější, že klíčem ke schválení prvního léku na této bázi nebudou pouze jeho biochemické a farmakologické charakteristiky, ale také velmi pečlivý výběr typů onemocnění vhodných pro tuto léčbu. Vzhledem ke stoupající incidenci nádorových onemocnění a jejich léčbě komplikované často vznikem lékové rezistence lze považovat téma této práce za velmi zajímavé a přínosné.

Disertační práce Mgr. Hofmana je psána v českém jazyce s klasickým členěním. Jednotlivé kapitoly jsou logicky uspořádány. Obsahuje úvodní část shrnující současný stav řešené problematiky týkající se struktury, funkce a významu lékových transporterů a základní charakterizace účinku inhibitorů CDK. Tato část je hojně proložena ilustračními obrázky a schémata, které jsou však popsány nejednotně (některé jsou popsány česky, jiné anglicky). Dále jsou jasně definovány cíle této práce. Následuje metodická část, popis získaných výsledků kombinovaný s diskusí a závěr. Výsledky jsou doloženy řadou dobře popsáných grafů. Po formální stránce nemám k textu žádné zásadní výhrady; obsahuje jen minimum chyb (dle platného názvosloví enzymů jistě ne dihydrofolát reduktáza

či protein kináza) a nedostatků (splývající symboly pro jednotlivé koncentrace v obr. 9). Odbornou kvalitou práce a zejména kvalitou minimálně části získaných dat pak dokládá zejména prvoautorská publikace J. Hofmana zveřejněná v časopise *Pharmacological Research*. Dle uvedeného seznamu jsou další dvě práce obsahující výsledky této disertace právě v recenzním řízení v témž časopise, přičemž u jedné z nich je Mgr. Hofman opět prvním autorem.

Pro diskusi během obhajoby disertační práce navrhuji následující dotazy:

1. Z jakého důvodu byla pro tuto studii vybrána série purinových inhibitorů CDK? Širšímu praktickému dopadu této práce a případně i vyšší citovanosti by pravděpodobně pomohl jiný výběr použitých inhibitorů CDK, mezi nimiž byly sloučeniny bez skutečného potenciálu (bohemín, purvalanol, olomoucín II). Klinicky je testována asi dvacítká jiných inhibitorů, o jejichž interakcích s ABC transportery se toho ví jen málo.
2. Máte představu o mechanismu inhibice studovaných ABC transporterů inhibitory CDK? Jaké vazebné místo lze předpokládat?
3. Bylo by možné na základě znalosti o interakcích série podobných látek (např. použitých purinových inhibitorů CDK) navrhnout konkrétní změny v jejich struktuře, aby se změnila jejich schopnost s transportery interagovat?

Svou doktorskou prací autor dokládá rozsáhlé teoretické znalosti, zdatnost v řadě moderních technik molekulární farmakologie, pomocí nichž získal soubor kvalitních výsledků. O kvalitě získaných výsledků pak svědčí jejich zveřejnění v zahraničním recenzovaném časopise. Práce proto splňuje požadavky kladené na doktorské práce v oboru a odpovídá také požadavkům, které stanovuje § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. Jednoznačně ji proto doporučuji k obhajobě a zároveň navrhuji, aby po jejím úspěšném absolvování byl Mgr. Hofmanovi udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph.D.

V Olomouci, 30. září 2012

Doc. RNDr. Vladimír Kryštof, Ph.D.