

Posudek oponenta habilitační práce

Univerzita Karlova	
Fakulta	Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Obor řízení	Humánní a veterinární farmakologie
Uchazeč	RNDr. Jakub Hofman, PhD.
Pracoviště uchazeče	Katedra farmakologie a toxikologie FaF UK
Habilitační práce	Farmakokinetická léková rezistence v protinádorové terapii a možnosti její modulace
Oponent	doc. Mgr. Roman Hrstka, Ph.D.
Pracoviště oponenta	Masarykův onkologický ústav, Brno

Nádorová onemocnění patří v současné době mezi nejčastější příčiny úmrtí v lidské populaci a to i navzdory nemalým pokrokům v biomedicinském výzkumu. Terapeutická účinnost léčby vykazuje značné rozdíly, neboť lidské nádory jsou značně heterogenní, na čemž se podílí celá řada faktorů ať už biologických, genetických či exogenních. V neposlední řadě je též třeba brát v potaz vliv nádorového mikroprostředí. Všechny tyto faktory ať už přímo nebo nepřímo zásadně ovlivňují výběr a především účinnost podávané léčby. Tradičními pilíři moderní onkologické léčby jsou spolu s chirurgickým odstraněním novotvaru chemoterapie a radioterapie. Vedle toho se stále více hlásí o slovo biologická léčba, která je cílenější s obvykle menšími vedlejší účinky, a imunoterapie, která do budoucna skýtá nemalou naději pro velké procento pacientů s onkologickými onemocněními. Velká pozornost se rovněž věnuje kombinacím různých terapeutických přístupů především v závislosti na typu nádoru a sledovaných biomarkerů. Jedná se o stěžejní záležitost, neboť u řady nádorových onemocnění, pokud nejsou rezistentní *de novo*, dochází navzdory počáteční příznivé odpovědi na podávanou léčbu ke vzniku rezistence k terapii spojené s recidivou onemocnění.

Předložená habilitační práce nazvaná „*Farmakokinetická léková rezistence v protinádorové terapii a možnosti její modulace*“ se věnuje především studiu mechanismů úzce souvisejících se vznikem lékové rezistence a významně přispívá k rozšíření odborných znalostí v rámci této topiky. Po formální stránce se jedná o komentovaný přehled publikovaných prací, zaměřených zejména na studium mechanismů farmakokinetické rezistence a jejich modulaci, na jejichž vzniku se autor přímo podílel. Jedná se jak o prvoautorské práce autora, tak i spoluautorské práce, přičemž na mnohých se podíleli i zahraniční vědci, což zjevně dokládá úspěšnou spolupráci s významnými zahraničními pracovišti. Celkem se jedná o úctyhodných 21 publikací (plus jedna v recenzním řízení), přičemž všechny byly otištěny v recenzovaných zahraničních časopisech s IF. Domnívám se, že se jedná o vcelku výjimečnou výzkumnou aktivitu v této oblasti, neboť jen málokdo v ČR se může pochlubit tolika kvalitními pracemi publikovanými v kvalitních zahraničních časopisech. Z uvedeného seznamu rovněž jednoznačně vyplývá velmi výrazný podíl autora habilitace na publikovaných pracích. Vlastní habilitace je erudovaně zpracována, místy možná až zbytečně stroze. Je doplněna vhodnými ilustracemi a napsaná čtivým jazykem, že i pro čtenáře bez rozsáhlého farmakologicko-onkologického backgroundu je velmi dobře srozumitelná.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:

1. V souvislosti s léčbou nádorových onemocnění se dlouhodobě skloňuje koncept personalizované medicíny, dle kterého by měl pacient dostávat léčbu tzv. „přímo šitou na míru“. Jaká je dle Vás současná klinická praxe a jak by to mělo/mohlo za optimálních podmínek vypadat?
2. Chemorezistence představuje závažný problém při léčbě onkologických pacientů, jak mj. dokládá i předložená habilitační práce. Mezi klíčové mechanismy, které jsou za rezistenci k léčbě zodpovědné, patří především metabolická přeměna vůdčí struktury léčiva a zesílená exprese buněčných transportérů. Do jaké míry se stanovení souvisejících biomarkerů etablovalo v rámci prediktivních onkologických vyšetření a přímo se promítá do stávajících standardních léčebných postupů?
3. Řada publikací, které jsou podkladem předložené habilitace, se zabývá testováním inhibitorů CDK roskovitinu a olomoucínu II, které byly syntetizovány na bázi cytokininů a nesou výraznou českou stopu. Jaký je další osud těchto v preklinických testech poměrně úspěšných protinádorových sloučenin?
4. Klíčovým výstupem přiloženého avšak doposud nepublikovaného rukopisu (PD1), je tvrzení, že CYP3A4 metabolicky deaktivuje docetaxel, čímž významně přispívá k rezistenci nádorových buněk vůči tomuto cytostatiku. Nicméně MTT testy při desetinásobném ředění ve škále 0,001 – 100 μM ukázaly signifikantní rozdíly pouze při 1 μM koncentraci. Je takto provedené měření dostatečné a nebylo by vhodnější provést dodatečnou detailnější analýzu s koncentrační řadou 0,1 – 10 μM ? Dále pak graf na obr. 6A ukazuje po 6 hodinách výrazně vyšší aktivitu kaspázy 8 u buněk HepG2 s indukovanou expresí CYP3A4 v porovnání s kontrolními buňkami, což je v rozporu s předpokladem, že CYP3A4 inhibuje efekt cytostatika. Jak si autor vysvětluje tento fenomén?

Závěr

Závěrem bych chtěl konstatovat, že habilitační práce se primárně opírá o zajímavé výsledky, které jsou hojně publikované v zahraničních časopisech, což výrazně zvyšuje prestiž této habilitace. Jedná se o zdařilou práci, na které je jednoznačně pozorovatelný vysoký stupeň autorových schopností provádět cílený vědecký výzkum v oblasti molekulární farmakologie.

Habilitační práce RNDr. Jakuba Hofmana, Ph.D. „*Farmakokinetická léková rezistence v protinádorové terapii a možnosti její modulace*“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru humánní a veterinární farmakologie.

V Brně dne 15. 2. 2021



podpis