UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra Farmakologie a toxikologie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2021/22

Autor/ka práce:	**Markéta Svobodová**
Vedoucí práce:	doc. RNDr. Jakub Hofman, Ph.D.
Konzultant/ka:	Mgr. Youssif A Youssif Budagaga
Oponent/ka:	doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.
Název práce:	**Study on interactions of selected targeted drugs with ABC drug transporters**

Rozsah práce: 51 stran, 18 obrázků, 0 tabulek, 54 citací

Hodnocení práce:

a)	Odborná úroveň a zpracování teoretické části:	velmi dobrá
b)	Náročnost použitých metod:	výborná
c)	Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost):	výborné
d)	Kvalita získaných experimentálních dat:	výborná
e)	Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost):	velmi dobré
f)	Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy:	velmi dobré
g)	Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků:	výborná
h)	Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů:	velmi dobrá
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):	velmi dobrá

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní ☐

Případné poznámky k hodnocení:

Předložená práce se zabývá hodnocením tří cílených nízkomolekulárních protinádorových léčiv a jejich inhibičního efektu vůči vybraným ABC efluxním transportérům jako mechanizmům lékové rezistence a hodnotí i MDR-modulační efekt. Práce je sepsána poměrně pečlivě jen s minimem překlepů a chyb, získaná data jsou řádně interpretována a diskutována, byť některých částech by diskuze mola býti rozvitější. PK práci tak mám pouze několik věcných připomínek a dotazů

Dotazy a připomínky:

Připomínky:

1) Obr. 1, na který odkazujete na str. 11 uvádí přehled ABC transportérů, nicméně užívá zkratky tradiční, ne podle ABC klasifikace. V místě, kde na něj odkazujete, čtenář nemá ještě informaci o MDR1 jako ABCB1, BCRP jako ABCG2, atd. Obrázek by bylo proto správnější použít upravený, nebo jej doprovodit řádnou legendou, která by čtenáři zkratky vysvětlila

2) V textu používáte špatně % - nerozlišujete, kdy je tento symbol použit jako "procenta" (tedy s mezerou mezi číslem a %) a kdy jako "procentní" (bez mezery).

3) Obr. 13-15 na ose y uvádíte "relative substrate accumulation" - vůči čemu jsou data vztažena? Mělo by být uvedeno v legendě pod obrázkem. Stejně tak chybí vysvětlení počtu hvězdiček - je sice uvedeno v podkapitole statist. vyhodnocení, ale mělo by být i pod obrázkem. S ohledem na to, že je práce v češtině, by bylo vhodné držet v češtině i popisy os v obrázcích. Legenda - správně "průměr tří měření" ne "třech".

4) Obr. 16-18 uvádíte statistickou významnost, ale není jednoznačné, mezi kterými skupinami je statistika počítána.

Dotazy:

1) V metodické části uvádíte, že konfluence buněk musí dosahovat 100%. Jak jste toto zajistila? Resp. jak jste došla k hodnotě počtu nasazovaných buněk?

2) Uvádíte, že doxorubicin použitý v kombinačních studiích je substrátem ABCB1 a ABCC1, nezmiňujete přitom ABCG2. Oveřovala jste toto experimentálně či máte solidní referenci ohledně toho, že by doxorubicin nebyl transportován i pomocí ABCG2? Případně jaký substrát byste navrhla použít pro kombinační studie prokazující interakci na ABCG2?

3) V diskuzi uvádíte, že pokud byste měla možnost si data ověřit, použila byste měření na průtokovém cytometru. Jaké by to podle Vás mělo výhody?

4) V závěru Vaší práce tvrdíte, že by popsané synergické kombinace studovaných léčiv mohly být využity pro terapii pacientů s MDR zprostředkovanou overexpresí ABCB1 a ABCC1 transportérů. V kontextu s klinickým použitím capmatinibu, pralsetimibu a tazemetostatu můžete uvést, jaká je klinická evidence ohledně exprese těchto transportérů u nádorů, na které tato léčiva cílí? Existuje jednoznačná evidence o těchto transportérech jako kauzativních faktorech primární či sekundární rezistence ovlivňující následně průběh terapie? Pokud ano, pro které kombinace léčiv by pak mohla být taková MDR modulace relevantní? Jak toto zapadá do kontextu farmakokinetických lékových interakcí, na které také upozorňujete a uvádíte je jako nežádoucí z důvodu rizika zvýšené toxicity pro pacienta?

hodnocení, práce je: vyberte hodnocení **k obhajobě: vyberte stanovisko**

V Hradci Králové 26.5.2022 18. května 2022 podpis oponenta/ky