



UNIVERZITA KARLOVA
Farmaceutická fakulta
v Hradci Králové

Oponentský posudek

disertační práce Mgr.Simony Suché „Resistance mechanisms in therapy of acute myeloid leukemia“

Disertační práce Mgr. Simony Suché byla vypracována pod odborným vedením školitelky doc. PharmDr. Martiny Čečkové, Ph.D. na Katedře farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty v Hradci Králové, UK.

Disertační práce je psaná klasickým způsobem včetně experimentální práce a výsledků. Práce se opírá o dvě vydané publikace (provoautorská a spoluautorská) a dvě prvoautorské publikace připravované. Kromě zmíněného se studentka jako spoluautor podílela na dalších čtyřech publikacích .

V úvodu disertační práce je představena akutní myeloidní leukémie a mechanismy rezistence při AML. Vzhledem k tématu práce je v kapitole o rezistenci věnován prostor ABC transportérům a lysozomům, tato kapitola, by ale mohla být obohacena o další mechanismy rezistence u AML, byť v menší míře než zmíněné dva mechanismy související s tématem. Následuje důkladně zpracovaná metodická část, která ukazuje, jak široký záběr metod studentka obsáhla od práce s buněčnými kulturami, stanovení exprese genů, studia buněčného cyklu řadou metod až po sekvenování a proteomiku s bioinformatickou analýzou dat. Další kapitola shrnuje dosažené výsledky obsažené ve čtyřech publikacích, rozdělené do tří kapitol věnujícím se roli midostaurinu a vybraných mikroRNA v AML, roli inhibitorů cyklin-dependentních kináz a třetí kapitola shrnuje účinky gilteritinibu a vznik rezistence v AML. Kapitola diskuze je velmi zdařilá, shrnuje a vhodně komentuje všechny získané výsledky. Závěr práce podtrhuje především nutnost individualizovaného přístupu v terapii AML.

Otázky:

Je známý mechanismus či souvislost proč při AML fenotypu CD34+ je vyšší exprese transportéru ABCB1? Jak spolu tyto dva faktory souvisí?

Jak dlouho trvalo navození rezistence ke gilteritinibu ve vašich experimentech s buněčnou linií HL-60?

Můžete číselně porovnat dosažitelnou plasmatickou koncentraci gilteritinibu a koncentraci u vámi použité linie před a po navození rezistence?

Jaké je schéma podávání gilteritinibu pacientům? Je již popsána rezistence u pacientů na toto léčivo, vzniklá působením tohoto léčiva (nikoliv již stávající mutací FTL3)?

Existuje nějaká studie, která by naznačovala, že ty geny, které byly shodně deregulované na genové i proteinové úrovni u vaší HL-60 rezistentní linie, budou opravdu deregulované i u pacientů v průběhu léčby a případně za jak dlouho?

Závěr:

Na základě výše uvedených skutečností konstatuji, že předložená práce Mgr. Simony Suché „Resistance mechanisms in therapy of acute myeloid leukemia“ splňuje požadavky kladené na doktorskou disertační práci v daném oboru a dokumentuje schopnost autorky samostatně vědecky pracovat na odpovídající úrovni. Odbornou kvalitu předložené práce je možné celkově hodnotit jako velmi vysokou. Doporučuji proto uvedenou disertační práci k obhajobě, na jejímž základě by byl udělen uchazeči vědecký titul Ph.D.

V Hradci Králové dne 19.3. 2023

doc. Ing. Petra Matoušková, Ph.D.