

**UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra biochemických věd

Studijní program: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví (LDZ)

**Posudek oponenta bakalářské práce**

Rok obhajoby: 2024

Autor/ka práce: **Petra Vašková**

Vedoucí práce: RNDr. Bc. Eva Novotná, Ph.D.

Konzultant/ka:

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

Název práce: **Inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy a jejich význam v léčbě nádorových onemocnění**

Rozsah práce: 44 stran, 15 obrázků, 1 tabulek, 127 citací

**Hodnocení práce:**

- |  |             |
|--|-------------|
| a) Aktuálnost/ originalita tématu:                             | výborná     |
| b) Odborná úroveň zpracování:                                  | velmi dobrá |
| c) Přehlednost a srozumitelnost textu:                         | velmi dobrá |
| d) Výstižnost a adekvátnost závěrů:                            | výborná     |
| e) Splnění cílů práce:   | výborné     |
| f) Množství a aktuálnost literárních odkazů:                   | výborné     |
| g) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň):          | velmi dobrá |
| h) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | výborná     |

Případné poznámky k hodnocení:

V předložené bakalářské rešeršní práci se autorka zaměřuje na inhibitory Brutonovy kinázy (BTKi) a jejich význam ve farmakoterapii nádorových onemocnění. Text je členěn logicky, úroveň zpracování je vysoká, jazyková kvalita je však již nižší (viz připomínky). Studentka ve své práci popisuje nádorová onemocnění, na která BTKi cílí, a následně představuje jednotlivá(é) kovalentní a nekovalentní léčiva/lékové kandidáty z pohledu preklinické a klinické farmakologie. Rozsahově a počtem citací práce rozhodně vyhovuje požadavkům kladeným na bakalářskou práci. Práce obsahuje nezanedbatelný počet nepřesností a chyb, přesto ji však hodnotím jako výbornou. Oceňuji, že i student LDZ je schopen sepsat kvalitní práci na ryze farmakologické téma.

Dotazy a připomínky:

Připomínky:

1) Práce obsahuje poměrně velký počet jazykových chyb (relabs, standartní, váží se apod.), včetně nesprávné interpunkce a skloňování. Na několika místech jsou nevhodné formulace, kde dochází ke ztrátě smyslu (B buňky jsou zodpovědné za produkci paměťových buněk, str. 3; částice jsou interpretovány, str. 6 aj.)

2) Místy text působí jako prostý výčet informací bez vzájemné návaznosti/propojenosti. Také se vyskytují textové části, které by zasluhovaly větší rozvedení a uvedení do širších souvislostí (a naopak poměrně často se vyskytuje zbytečné duplikování informace). Všechny tyto faktory vedou k tomu, že v několika pasážích je snížena možnost jednoduše porozumět textu.

3) Popisek obr. 3 nekoreluje s popisem v textu (mechanismus rezistence vs. místa působení BTKi). Obr 15 je označen jako 155.

4) Na str. 11 uvádíte, že preklinické a klinické studie prokázaly efektivitu nekovalentních BTKi na léčbu B-buněčných malignit. Přitom z této skupiny byl schválen pouze pirtobrutinib, výstupy u ostatních zástupců zatím nejsou příliš přesvědčivé.

5) U akalabrutinibu na str. 15 uvádíte jako nežádoucí účinek pohmožděniny. Vhodnější název je tvorba modřin, resp. krevních podlitin.

6) U tirabrutinibu je chybně uvedeno, že je používán pro léčbu několika onkologických indikací. V současnosti je schválen pouze pro primární lymfom CNS, ostatní indikace jsou předmětem klinického zkoušení.

7) Sekce o vekabrutinibu je zpracována ledabyle, zcela chybí informace o klinickém zkoušení, přičemž existují. U nemtabrutinibu by bylo vhodné zmínit, jaké jsou fáze popisovaných klinických testů. Pouze tak je možné si udělat obrázek o tom, jak daleko ve vývoji daný lékový kandidát je.

8) Obecně bych doporučil ještě vytvořit krátkou sekci o tom, v jaké linii terapie se dané BTKi u B-buněčných malignit uplatňují a shrnutí statistiky o jejich reálném užití v klinické praxi. Tato sekce by mohla pomoci pochopit důležitost a postavení BTKi v klinické hematologii.

Dotazy:

1) V práci někdy uvádíte konkrétní počty klinických zkoušek. Z jakého zdroje jste čerpala?

2) Na str. 25 píšete, že ibrutinib byl původně schválen lékovou agenturou FDA pro léčbu MCL. V roce 2023 na základě výsledků studie NCT01776840 však bylo toto schválení staženo. Mohla byste vysvětlit, jak je to možné? Léčiva se schvalují na základě pozitivních výsledků, kdy nový lék by měl mít lepší terapeutické schopnosti než stávající terapie. Jaké jsou výsledky klinické studie, která vedla k původnímu schválení pro indikaci MCL?

2) Respektuji, že se Vaše práce zaměřuje na využití BTKi v onkologii. Přesto by mě zajímalo, jaký je molekulární mechanismus terapeutického účinku u autoimunitních onemocnění (RS, RA, lupus, sklerodermie)? Velká část klinického zkoušení BTKi směřuje právě na tuto indikaci.

**hodnocení, práce je: výborná**

**k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové

23. května 2024

podpis oponenta/ky