



Oponentský posudek na dizertační práci Mgr. Lucie Čermákové

“Modulace rezistence nádorových buněk prostřednictvím inhibice vybraných lidských karbonylreduktáz tyrozinkinázovými inhibitory“

Práce se věnuje studiu inhibice aktivity karbonyl redukujících enzymů, které snižují terapeutickou účinnost antracyklinových antibiotik při léčbě nádorů. Cílem práce bylo experimentálně ověřit inhibiční potenciál vybraných inhibitorů Brutonovy thymidinkinázy na aktivitu příslušných rekombinantních enzymů deaktivujících daunorubicin. Součástí práce jsou i studie *in vitro*, kde byl inhibiční efekt vybraných sloučenin testován pomocí buněčných kultur.

Teoretická část práce je přehledně a logicky členěna. Text je čtivý, obsahuje všechny potřebné informace k vymezení studované problematiky a informuje o aktuálních poznatcích. Obzvláště kapitoly 2.1.2.1 a 2.2.1.1 jsou hodnotným přehledem dnes dostupných poznatků týkající se inhibitorů Brutonovy tyrozinkinázy a karbonyl redukujících enzymů.

Cíle práce byly definovány a detailně rozepsány. Z uvedených dat je zřejmé, že dizertantka musela prakticky zvládnout celou škálu metod monitorujících nejen aktivitu enzymů, ale i míru jejich inhibice pomocí vybraných BTKi, studentka se podílela i na kombinačních, indukčních i akumulacích studiích.

Výsledky práce jsou přehledně prezentovány a vhodně komentovány. Diskuze obsahuje zajímavé a inspirativní zhodnocení vlastních výsledků v kontextu doposud známých dat s podporou recentních literárních zdrojů. Podnětné je i závěrečné shrnutí o enzymu AKR1C3 a jeho vlivu na vznik nádorových buněk (str. 70).

K vlastnímu textu práce mám pár připomínek.

- 1) Práce je po grafické i formální stránce pečlivě zpracovaná, i když některé sloupcové grafy (např. obr. 21A a B) jsou na hranici čitelnosti. Jistě by práci prospělo zachovat formát všech grafů stejný (viz obr. č 17, 18, 22, 23), kde lze velice snadno odečíst i chybové úsečky. Ještě musím upozornit na nižší kvalitu obrázku č. 7, kde chybí vysvětlivky zkratk uvedených na převzatém obrázku (CMGC, CAMK, AGC,...).
- 2) Chci dizertantku upozornit na způsob uvádění citací v úvodní teoretické části. V přehledové části se často objevují citace přehledových článků z posledních 4 – 5 let u tzv. „učebnicových“ informací, tj. informací obecně známých, kde není nutné a ani vhodné uvádět zdroj. Citace mají ve správné kompilaci odkazovat na práce a rok, kdy se konkrétní informace (experimentálně) potvrdily (tzv. primární zdroj). Pak zde dochází k nechtěným spojením, že nádorové buňky mají schopnost metastázovat (str. 12) a je uveden rok 2019 nebo že tetracyklinová antibiotika vykazují kardiotoxicitu s uvedením roku 2023 (str. 16) a informace, že vznik nádorové rezistence byl popsán v roce 2014 (str. 27).

V rámci otevřené diskuze bych ráda slyšela názor dizertantky na následující otázky:

- 1) Rezistence nádorových buněk je již dlouho známý fenomén. Dokážete popsat i další mechanismy, jakými se nádorové buňky stávají rezistentními a zda máme již nyní terapeutické postupy, jak tuto získanou rezistenci při terapii nádorů obejít?
- 2) V práci se zmiňujete mj. o proteazomu a jeho funkci u zdravých nenádorových buněk. Zajímalo by mne, jakou roli hraje funkční proteazom u buněk nádorových. Může se proteazom podílet na vzniku a proliferaci nádorových buněk, jestliže ano, popište jakým mechanismem. Je proteazom jakkoliv zapojen do vzniku rezistentních nádorových buněk? Může být proteazom tzv. terapeutickým cílem při léčbě nádorů?

Z předloženého textu dizertační práce jasně vyplývá, že dizertantka má v daném oboru rozsáhlé teoretické i praktické znalosti. O kvalitě a významnosti dosažených výsledků svědčí 3 publikované práce (vydavatel MDPI). Další práce, kde je dizertantka na pozici 1. autora, byla ve formě manuskriptu odeslána k posouzení do časopisu *Frontiers in Pharmacology*.

V rámci obhajoby prosím o informaci, jaká je aktuální situace, zda byl článek již přijat do tisku.

Závěrem bych chtěla konstatovat, že předložená práce plně dokladuje schopnost autorky správně nastolit vědecké otázky, k jejich řešení používat nejmodernější postupy a metodické přístupy a tvůrčím způsobem vyvíjet nové. Dizertantka splnila cíle výtčené v rámci dizertační práce.

Vzhledem k výše uvedenému doporučuji přijetí práce k obhajobě a po úspěšném obhájení i udělení titulu Ph.D.

V Pardubicích dne 5. září 2024

prof. RNDr. Zuzana Bílková, Ph.D.

Univerzita Pardubice, FCHT

Katedra biol. a biochem. věd