



Oponentský posudek disertační práce Mgr. Lucie Čermákové

Autor disertační práce: Mgr. Lucie Čermáková, Katedra biochemických věd, FaF UK
Název práce: Modulace rezistence nádorových buněk prostřednictvím inhibice vybraných lidských karbonylreduktáz tyrozinkinázovými inhibitory
DSP: Xenobiochemie a patobiochemie
Oponent: prof. MUDr. Martina Řezáčová, PhD., Ústav lékařské biochemie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Cílem disertační práce Mgr. Lucie Čermákové bylo vyhodnotit předpokládaný inhibiční účinek vybraných inhibitorů Brutonovy tyrozinkinázy (BTK) na aktivitu karbonylreduktáz metabolizujících daunorubicin a studium účinku jejich kombinace na nádorové buňky in vitro. Dílčí cíle práce byly přesně definovány a splněny.

Oponovaná disertační práce je obvyklého rozsahu (97 stran) a standardně členěna. Je doplněna dvěma odbornými články v impaktovaných časopisech, z nichž u jednoho je disertantka první autorkou. V přehledové části disertační práce (s. 11 - 36) autorka představuje aktuální znalosti o protinádorové chemoterapii a lékové rezistenci. V první části věnované protinádorové terapii se po obecných informacích disertantka podrobněji věnuje studovaným látkám, tedy antracyklinovým antibiotikům a inhibitorům Brutonovy tyrozinkinázy. Tato část se nevyhnula stylistickým chybám a zvláštnímu slovosledu, které snižují čtivost a srozumitelnost jinak fakticky správného textu. U klasifikace cytostatik postrádám celou skupinu platinových derivátů, což vzhledem k četnosti jejich využití pokládám za nešťastné, předkládám tedy disertantce následující otázku:

Otázka 1: Porovnejte spotřebu v ČR, indikaci a mechanismus účinku platinových derivátů a antracyklinových antibiotik.

Zatímco část věnovanou jednotlivým inhibitorům BTK pokládám za zdařilou, k úvodní část podkapitoly si dovoluji následující otázku:

Otázka 2: V textu kapitoly 2.12.1. (str. 19) se v popisu struktury BTK věnujete doménám SH a kinázové doméně. Jaká je ale role ostatních domén BTK (PH, TH)?

Přehled problematiky následně pokračuje částí věnované lékové rezistenci, se zaměřením na karbonyl redukující enzymy. Pojednání o karbonyl redukujících enzymech je stylisticky mnohem lépe pojato než části předchozí, což zlepšuje jeho čtivost a didaktickou hodnotu.

Cíle disertační práce jsou jasně vytyčeny v části 3 (s. 37) a rozděleny do 7 dílčích kroků.

Metodická část práce (s. 38 – 43) je zpracována pečlivě a uvádí všechny údaje potřebné pro reprodukování experimentů. Zvolené metody odpovídají cílům práce.



Univerzita Karlova v Praze Lékařská fakulta v Hradci Králové

Výsledková sekce (s. 44 – 65) prezentuje jednotlivé výsledky experimentů disertantky. Je členěna do tří sekcí, odpovídajících studovanému inhibitoru BTK (akalabrutinib + ibrutinib, zanubrutinib, tirabrutinib). Data jsou prezentována srozumitelným způsobem, podložena grafy a statisticky zhodnocena. Je zřejmé, že autorka shromáždila dostatečné množství experimentálních dat, takže může následně vyvodit validní závěry. Výsledky a závěry pro akalabrutinib, ibrutinib a zanubrutinib obsažené v disertační práci byly publikovány ve dvou článcích, které jsou přílohou disertace, a prošly tak rovněž recenzním řízením v redakcích.

K vlastním experimentům a výsledkům, prezentovaným v disertační práci, mám následující dotazy:

Otázka 3: V části věnované ibrutinibu a akalabrutinibu v rámci vlastní DP není charakterizována cytotoxicita těchto BTKi vůči modelovým buněčným liniím. Grafy viability a IC50 jsou ale součástí přiloženého článku (Cancers 2020,12, 373). IC50 se pohybují v řádu desítek uM, nejvyšší použitá koncentrace BTK v kombinačních studiích je 10uM. Jaký je pokles viability linií při použití 10 uM IBR a ACA? Do jaké míry tím může být ovlivněna aktivita AKR1C3?

Otázka 4: Proč byly pro posouzení vlivu BTKi na expresi AKR1C3 použity jiné přístupy při hodnocení IBR a ACA (linie A549, množství proteinu) a ZAN a TIR (linie HepG2 a KG1a, množství mRNA)? Jaké výhody/nevýhody tyto postupy z Vašeho pohledu mají?

Následující kapitola Diskuse (s. 66 – 70) rozebírá a porovnává dosažené výsledky a závěry mezi sebou a s ostatními dostupnými informacemi. Tuto část pokládám za velmi zdařilou, výstižnou, avšak stále shrnující všechny podstatné děje a objevy. Oceňuji i zařazení stručně a v bodech koncipovaného závěru (s. 71 – 72), který přehledně a věcně uzavírá celou disertační práci a zodpovídá otázky položené při jejím zahájení.

Závěr:

Z předložené práce je patrné, že autorka ovládá metodiky enzymové a buněčné analýzy a je schopna kritického vědeckého myšlení. Disertantka prokázala, že dokáže experimentovat a získaná data interpretovat v kontextu současných znalostí, a je tedy schopna samostatné vědecké práce. Problematika a cíle práce jsou jasně formulovány, cíle práce byly splněny a obohatily znalosti v oboru.

Vzhledem k výše uvedenému **doporučuji** přijetí práce k obhajobě.

prof. MUDr. Martina Řezáčová, PhD.

22. srpna 2024