

OPONENTSKÝ POSUDEK HABILITAČNÍ PRÁCE

NÁZEV PRÁCE: „Role membránových transportérů ve farmakokinetice a mnohočetné lékové rezistenci“

AUTOR PRÁCE: PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

OPONENT: Doc. PharmDr. Peter Kollár, Ph.D.

Habilitační práce PharmDr. Martiny Čečkové, Ph.D., předložená v rámci jejího habilitačního řízení je napsána na celkovém počtu 431 stran, které zahrnují 22 stran textu Teoretického úvodu, 11 stran Komentářů k předloženým pracím, 2 strany Stručného souhrnu včetně závěrů a perspektiv. Zbývající část habilitační práce uvádí podíl předkladatelky na jednotlivých publikacích, Seznam použité literatury a Soubor publikovaných vědeckých prací autorky.

Tematicky je práce vysoce aktuální, neboť se zabývá problematikou membránových transportérů, které mají klinický význam obecně pro lékovou terapii. Důležitost znalostí o roli membránových transportérů v rámci farmakokinetiky a lékové rezistence ukazuje i nedávno vzniklé Mezinárodní transportérové konsorcium, a také tlak velkých lékových regulátorů na detailní charakterizaci interakcí nových léčiv s lékovými transportéry. V habilitační práci jsou představené dvě hlavní výzkumné oblasti, které autorka ve svém spisu prezentuje. První je studium role membránových transportérů ve farmakokinetice léčiv orientované primárně na placentu a její transportní funkci. Druhá oblast se potom věnuje roli ABC lékových transportérů v rezistenci nádorových buněk.

V teoretickém Úvodu autorka podává komplexní přehled poznatků o klasifikaci a roli membránových transportérů ve farmakokinetice s akcentem na transportéry se sekreční funkcí, které byly předmětem výzkumné činnosti a publikačních výstupů předkladatelky. Dále se zabývá možnými lékovými interakcemi na úrovni transportérů z pohledu ovlivnění kinetiky a toxicity léčiv, ale i jejich vztahu k mnohočetné lékové rezistenci. Transplacentární farmakokinetikou a studiem placentárních transportérů, včetně odpovídajících experimentálních modelů se potom zabývá poslední část tohoto oddílu habilitačního spisu. Teoretický úvod představuje text, který je tematicky homogenní, rozsahově vyvážený a podává čtenáři dobrý přehled o aktuálních znalostech v oblasti farmakologicky významných membránových transportérů.

V následující kapitole předkladatelka habilitační práce komentuje na 11 stranách výsledky svých publikovaných prací, které dává do kontextu s výše uvedenými dvěma hlavními výzkumnými oblastmi. Velmi instruktivně zde autorka uvádí vývoj své vědeckovýzkumné činnosti, která podává odpovídající přehled a zdůvodnění pracovních aktivit habilitantky. Velmi oceňuji také jasné a taxativní formulování hlavních cílů v rámci obou samostatných výzkumných

oblastí. Čtenář má dobrý přehled jak o dosažených výsledcích autorky, tak o jejich návaznosti a vzájemném propojení a získává tak komplexní obraz k posouzení vědecké práce předkladatelky. Kvalita výsledků uvedených prací i vhodnost použitých metodik je bezpochyby doložena publikacemi v uznávaných vědeckých časopisech s vysokým IF a oponent k nim nemá žádné připomínky.

Autorka v závěru své habilitační práce konstatuje, že výsledky jejích prací v oblasti placentárních transportních proteinů ukazují na významnou funkční aktivitu a expresi P-gp i BCRP v placentě, a také na schopnost řady antiretrovirálních léčiv s těmito transportéry interagovat. V rámci druhé výzkumné linie autorka uvádí, že spolu se svým týmem prokázali schopnost nových protinádorových látek (jako je např. palbociclib) interagovat s ABC transportéry, což poukazuje na jejich možný duální mechanismus účinku v protinádorové terapii. Habilitantka zde stručně, ale zároveň velmi jasným a srozumitelným způsobem formuluje závěry vyplývající z dosažených výsledků a naznačuje také možné perspektivy vývoje v dané oblasti výzkumu.

Zhodnocení publikační aktivity autorky:

Soubor publikovaných prací autorky, které tvoří habilitační spis je uvedený v kapitole 6 a obsahuje celkem 25 recenzovaných impaktovaných publikací (z toho 5 je prvoautorských), a dále dvě práce v oponentním řízení (v době napsání tohoto posudku byla již jedna z nich publikována). Mezi těmito pracemi je 14 publikací s IF větším než 3, z nichž 11 prací je s IF větším než 4, což poukazuje na vysoký objem a zároveň vynikající úroveň kvality výsledků výzkumné práce předkladatelky. Většina uvedených publikací byla uveřejněna v časopisech, které patří v dané kategorii do nejlepšího kvartilu Q1.

Formální připomínky oponenta:

Vedle nevýznamných a minimálně se vyskytujících pravopisných chyb (např.: chybějící „se“ na čtvrtém řádku zespoda za slovem „zabývající“ – str. 27, nebo chybějící „na“ za slovem „podíl“ – str. 46) lze snad upozornit pouze na drobnou nesrovnalost v číslování na str. 47 uvedených publikací (P24 a P25 – viz. jejich číslování na str. 385 a 375), a také na nesoulad v názvech obou časopisů uvedených na str. 48 (PD1 a PD2). Ten ovšem vznikl z pochopitelných důvodů při přepracování daných manuskriptů pro jiný časopis v rámci závěrů jejich peer-review procesů, které časově korelovali s finalizací habilitační práce. Žádná z těchto připomínek rozhodně nesnižuje vysokou kvalitu předloženého spisu.

Na autorku habilitační práce mám následující otázky:

1) Jaká je možná klinická relevance překonávání ABC transportéry-zprostředkované rezistence vůči protinádorové terapii pomocí CDKI, případně existuje nějaké relevantní studie, která by se tímto zabývala?

2) V habilitační práci se mluví o membránových transportérech jako o možných farmakokinetických mechanizmech lékových rezistencí nádorových buněk. Otázka je, zda jsou

popsány i nějaké biotransformační enzymy, které by byly zodpovědné za možnost vzniku takovéto rezistence? Pokud ano, je něco známo i o interakcích inhibitorů CDK s takovými enzymy?

3) Na straně 43 habilitačního spisu je zmíněna schopnost testovaných léčiv např. ze skupiny CDKI inhibovat ABC transportéry. Z tohoto pohledu se daná vlastnost jeví jako pozitivum pro určité protinádorové terapeutické režimy. Vzhledem k primární fyziologické funkci těchto proteinů, kterou je převážně ochrana buněk se nabízí otázka, zda popsaná interakce nemůže mít i negativní dopad, např. zvýšenou toxicitu nebo kumulaci nebezpečných endo- či exogenních látek v nenádorových buňkách. Existují nějaká publikovaná data, která by toto hodnotila?

4) Pokud jde o metody studia interakcí mezi léčivy a membránovými transportéry buněk, jaký je názor autorky habilitační práce na extrapolaci dat získaných z *in vitro* modelů (např. MDCK buněčné linie) na *in vivo* podmínky (experimentální), respektive na jejich relevanci pro klinickou praxi?

Závěr oponentského posudku:

Předloženou habilitační práci autorky PharmDr. Martiny Čečkové, Ph.D. považuji za velmi kvalitní, dokládající vysokou vědeckou úroveň a skutečně hluboké znalosti a schopnosti habilitantky v oblasti výzkumu membránových transportérů a jejich interakcí s léčivy. Práce také prokazuje, že její autorka umí prezentovat své dosažené badatelské výsledky jasnou a srozumitelnou formou. K práci nemám zásadní připomínky a doporučuji ji k obhajobě. Z příložených materiálů habilitantky také vyplývá, že je autorkou mnoha vědeckých prací publikovaných v renomovaných zahraničních časopisech s vysokým rankingem, které vyvolaly vysoký citační ohlas.

Na základě těchto a výše uvedených skutečností doporučuji, aby po splnění všech potřebných náležitostí a po úspěšné obhajobě předložené habilitační práce byl PharmDr. Martině Čečkové, Ph.D. udělen titul „docent“ v oboru Humánní a veterinární farmakologie.

.....

V Brně dne 10. srpna 2017

doc. PharmDr. Peter Kollár, Ph.D.
Ústav humánní farmakologie a toxikologie
Farmaceutická fakulta
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno