

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmakologie a toxikologie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Simona Suchá**

Vedoucí/školitel/ka práce: RNDr. Jakub Hofman, Ph.D.

Rok obhajoby: 2018

Konzultant/ka práce:

Oponent/ka práce: PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

Název práce:

Štúdium inhibície ABC liekových efluxných transportérov vybranými inhibítormi tyrozinkináz pomocou akumuláčnych metód s cytostatickými substrátmi

Rozsah práce: počet stran: 51, počet obrázků: 15, počet tabulek: 4, počet citací: 82

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: výborná
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: výborný
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: výborné
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Chválím úroveň zpracování a úroveň vědeckého jazyka diplomové práce. Zároveň je z výsledků zřetelné, že si diplomantka tuto práci řádně "odpracovala". Navíc dle způsobu interpretace výsledků je i zjevné, že danému tématu dobře porozuměla. Mám pouze jednu formální výtku, a to, že by na konci str. 11 mohly být významné ABC transportéry přímo vyjmenované a pak obrázek 2 považuji za lehce nešťastnou volbu; ani v jednom z případů uvedených tkání nefiguruje MRP1, přičemž v DP je vyzdvížena jeho fyziologická role. Dalším negativem tohoto obrázku je znázornění většiny přítomných transportérů, což je bez kontextu složitě pochopitelné (navíc jsou uvedeny zkratky, které nejsou nikde vysvětleny).

Dotazy a připomínky:

V čem tkví specifita účinku inhibitorů tyrozinkináz, tyto enzymy přece využívají všechny rychle prolifерující buňky zdravé/nádorové?

Na str. 13 uvádíte, že některé efluxní ABC proteiny transportují nukleosidy? Mohla byste uvést, o které přenašeče se jedná?

Na str. 15 uvádíte, že do farmakokinetických mechanismů MDR se řadí snížený uptake/zvýšený eflux, je ještě nějaký mechanismus?

Na str. 15 (poslední věta předposledního odstavce) uvádíte citaci Thomas and Coley, 2003, abyste dokumentovala nutnost najít specifické inhibitory ABCB1. Je tento problém aktuální i po 15 letech? Posunulo se toto téma někam dál? Bylo by smysluplné inhibovat P-glycoprotein, zvýší se tím přece toxicita léčiva vůči testes, mozku apod.?

Je role MRP1 větší v rámci MDR nebo fyziologie a farmakokinetiky léčiv? Dle mých znalostí je MRP1 exprimován zejména v rychle se dělících buňkách a jeho exprese se neomezuje na bariéry, ale je třeba i v kardiomyocytech. Pokud jde o bariéry, je exprimován zejména na bazolaterální straně a jeho apikální exprese např. v HEB nebo placentě je sporná.

Na str. 23 uvádíte, že nezávislé studie potvrdily vznik rezistence zprostředkované efluxními ABC proteiny. Vzhledem k TKI se jedná primární nebo sekundární rezistenci? Je známo, jakým mechanismem vzniká sekundární forma rezistence u TKI?

Str. 28 – po promytí PBS bylo medium vyměněné za 5 μ l čerstvého media (jaký typ?), obsahovalo FBS, nemohlo dojít k vyvázání testovaných látek?

Existuje nějaká hypotéza v selektivitě inhibičního účinku TKI vůči efluxním ABC transportérům?

Celkové hodnocení, práce je: výborná, k obhajobě: doporučuji

V Hradci králové dne 28.5.2018

.....
podpis oponentky / oponenta