



VETERINÁRNÍ A FARMACEUTICKÁ UNIVERZITA BRNO FARMACEUTICKÁ FAKULTA

OPONENTSKÝ POSUDEK HABILITAČNÍ PRÁCE

Habilitační práce: „Role transportních mechanismů v materno-fetálním přestupu antiretrovirotik“

Uchazeč: PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.
Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Oponent: Doc. PharmDr. Peter Kollár, Ph.D.
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
Farmaceutická fakulta

Autorem PharmDr. Lukášem Červeným, Ph.D. předložená habilitační práce je kvalitně zpracovaným pojednáním na téma vztahu antiretrovirotik podávaných v průběhu těhotenství a mechanismů, které se podílejí na jejich placentárním transportu. Samotný spis představuje soubor vědeckých prací doplněný komentářem autora. Práce je členěna standardním způsobem na Teoretický úvod (20 stran), Komentáře k předloženým pracím (7 stran) a Stručný souhrn, závěry a perspektivy (2 strany). Následují kapitoly Podíl předkladatele na jednotlivých publikacích, Seznam použité literatury a závěrečný Seznam publikovaných prací. Celkově je práce sepsána na 284 stranách.

Tematicky je práce zaměřena na vysoce citlivou oblast bezpečnosti a efektivity podávání antiretrovirotik v těhotenství. Aby bylo možné minimalizovat rizika a maximalizovat účinnost těchto látek při léčbě těhotných HIV pozitivních žen, je důležité porozumět mechanismům, které se podílejí na jejich placentárním transferu. V rámci výzkumu, který autor habilitační práce spolu se svými kolegy realizoval, se snažil najít odpověď na otázku, zda se efluxní (ABCB1, ABCG2, ABCC2, MATE), influxní (OCTs, CNTs) a ekvilibrační (ENTs) transportéry podílí na placentárním transportu antiretrovirotik ze skupiny nukleosidových/nukleotidových inhibitorů reverzní transkriptázy a inhibitorů retrovirové aspartylproteázy. Jednotlivé cíle byly autorem přesně definovány a jsou ve třech hlavních oblastech uvedeny v kapitole 2 na straně 25 habilitačního spisu.

Univerzita Karlova	7715
Přijato: 21.03.2019 v 10:27:27	Odbor
Č.j.: UKFaF/87695/2019	Zprac:
Č.dop.: RR201939934CZ	
Listů: 6 Příloh: 2	
Druh: písemné	



Výsledky práce PharmDr. Lukáše Červeného, Ph.D. a jeho kolektivu prokázaly, že materno-fetální transfer tenofoviru, abakaviru a zidovudinu je snižován transportéry ABCB1, ABCG2, zatímco transfer atazanaviru je snižován pouze ABCB1. Dále autoři prokázali, že inhibice střevních ABCB1, ABCG2 rilpivirinem zvyšuje absorpci abakaviru, čímž potvrdili, že abakavir je substrátem těchto transportérů. V dalších výsledcích bylo prokázáno, že abakavir je také substrátem placentárního ENT1 a že transportér MATE1 omezuje materno-fetální transfer lamivudinu a transportuje i emtricitabin. Uvedené výsledky práce autora kolektivu mohou přispět k optimalizaci dávkování současných antiretrovirotik podávaných v těhotenství, nebo k zavádění nových terapeutických režimů.

Tyto i další, autorem habilitační práce dosažené poznatky, představují inspirující platformu dalšího výzkumu, který může přispět k bezpečnější a účinnější farmakoterapii s použitím antiretrovirotik v léčbě HIV v těhotenství.

Zhodnocení publikační aktivity autorky:

Seznam publikovaných prací, které autor předkládá v rámci habilitačního spisu, je spolu s komentářem k nim uvedený v kapitole 2 a obsahuje celkem 17 recenzovaných impaktovaných publikací (z toho 3 jsou prvoautorské a 4 mají charakter přehledových - review). Celkově 7 publikací má IF větší než 3, což prokazuje na kvalitu a aktuálnost zaměření autora na publikačně zajímavou a žádanou problematiku. Protože práce byly publikovány v renomovaných vědeckých časopisech pohybujících se v kategoriích Q1-Q2 a byly podrobeny vysoce odbornému recenznímu řízení, nemohu v nich poukázat na chyby či nedostatky, naopak lze konstatovat, že jde o práce vysoké vědecké hodnoty.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:

1) Jsou autorovi habilitační práce známy nebo v literatuře popsány případy genetických polymorfismů v lidské populaci, týkajících se nukleosidových transportérů, které by mohly ovlivnit farmakokinetiku nukleosidových analogů, používaných jako antiretrovirotika (např.: abakavir, lamivudin, apod.)?

2) V habilitační práci autor uvádí, že v současné době je prokázána role nukleosidových transportérů v regulaci fyziologických a patofyziologických účinků adenosinu, jako jsou neurotransmise, obezita nebo vliv na kardiovaskulární systém. Existují nějaká publikovaná data, která by naznačovala, že lékové interakce na úrovni zmíněných transportérů by ovlivňovala některý z těchto účinků adenosinu u člověka?

3) Na straně 33 habilitačního spisu autor uvádí, že v budoucnu zřejmě dojde ke zdokonalení experimentálních metod studia placentární kinetiky a budou čím dál více zapojovány metody *in silico*. Zajímalo by mě, zda jsou již některé z těchto metod k dispozici?