

Univerzita Karlova	13035
Přijato: 01.03.2019 v 15:29:40	Odbor
Č.j.: UKFaF/72099/2019	Zprac.
Č.dop.:	
Listů: 2 Příloh: 0	
Druh: písemné	
	
U K F A F 1 0 0 0 9 2 7 6 6 1	

Oponentský posudek na habilitační práci

Autor: PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

Název práce: Role transportních mechanismů v materno-fetálním přestupu antiretrovirik

Habilitační práce byla vypracována na Katedře farmakologie a toxikologie Univerzity Karlovy, Farmaceutické fakulty v Hradci Králové jako podklad pro habilitační řízení v oboru Humánní a veterinární farmakologie.

Kombinační farmakoterapie HIV dosahuje v současnosti významných úspěchů. Za její problematické stránky je z odborného pohledu možné označit relativně vysoké riziko nežádoucích účinků, značný potenciál k lékovým interakcím a přetrvávající neúplnost a rozporuplnost poznatků o optimální léčbě v těhotenství. Účinná a bezpečná antiretroviróvá farmakoterapie v těhotenství je velmi důležitá z hlediska léčby a prevence vertikálního přenosu HIV. Vzhledem k rychle rostoucímu portfoliu antiretrovirik a kombinační farmakoterapii má zásadní význam výzkum mechanismů jejich transplacentární distribuce a faktorů ovlivňujících míru expozice plodu a tím terapeutické a nežádoucí účinky.

Habilitační práce PharmDr. Lukáše Červeného, Ph.D. vznikla na mezinárodně uznávaném pracovišti s dlouholetou tradicí výzkumu transportérů pro léčiva s přednostním zaměřením na placentární farmakokinetiku. Do její vysoké kvality se promítla dostupnost širšího spektra vhodných metod včetně duálně perfundované potkaní placenty, *in vitro* esejí na buněčných liniích exprimujících lidské transportéry, *ex vivo* metod využívajících vezikuly z apikální membrány syncytiotrofoblastu a fragmenty vilózní části lidské placenty a *in vivo* preklinických farmakokinetických experimentů.

Přínos habilitační práce je možné spatřovat v celé řadě originálních poznatků týkajících se zejména:

- přítomnosti a funkce transportérů v lidské a potkaní placentě
- změn exprese transportérů v prenatálním období v lidské placentě a v placentě a jiných orgánech u potkana
- mechanismů regulace exprese nukleosidových transportérů
- *in vitro* transportu a placentární farmakokinetiky se zaměřením na interakční potenciál antiretrovirik abakaviru, atazanaviru, tenofoviru a jeho proléčiva disoproxil fumarátu, emtricitabimu, lamivudinu a zidovudinu.

Habilitační práce má formu komentovaného souboru 17 prací publikovaných v časopisech s impaktním faktorem, z nichž 13 jsou původní vědecké práce a 4 přehledové práce. PharmDr. Červený je prvním autorem tří původních vědeckých prací. U pěti původních prací je druhým autorem s funkcí konzultanta prvních autorek, studentek PGS. Výčet doplňuje spoluautorství u 5 původních a 4 přehledových prací.

Kvalitu publikovaných prací dokládá kumulativní impaktní faktor 57 a průměrný impaktní faktor 3,35. Podle Web of Science činí celkový počet citací 205. Přitom většina původních vědeckých prací není starších než 3 roky a citační ohlas je teprve čeká. Práce prošly náročným oponentním řízením v renomovaných vědeckých časopisech, jehož kladný výsledek je potvrzením zdařilého výběru výzkumných otázek, kvality použitých metod a originality a významu výsledků výzkumu. Oponent se s tímto hodnocením ztotožňuje.

Po formální stránce je práce na velmi dobré úrovni. Teoretický úvod je obsahově vyvážený a plynule přechází od všech potřebných obecnějších informací k odůvodnění zaměření výzkumné činnosti uchazeče. Informace jsou podány v přiměřeném rozsahu, přehledně a názorně. Velmi přínosné jsou zdařilé ilustrace a informačně obsažné tabulky. V rozsahu 20 stran je nejdříve přiblížena současná antiretrovirová farmakoterapie HIV s důrazem na její přínos a na druhé straně možná rizika spojená s léčbou těhotných žen. Další část se zaměřuje na mechanismy transplacentární distribuce léčiv a akcentuje roli přenašečů, která je pro membránový transport mnoha antiretrovirik, vzhledem k jejich struktuře, zcela zásadní. Následuje přehled membránových transportérů a jimi zprostředkovaných lékových interakcí. Pozornost je věnována zejména současnému stavu poznání o přenašečích, účastnících se transportu a zprostředkujících interakce antiretrovirik ze skupin nukleosidových a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy a inhibitorů HIV proteázy, na která se PharmDr. Červený se spolupracovníky zaměřili ve své vědecké práci.

Kladně hodnotím komentář k předloženým pracím, který velmi usnadnil oponenturu habilitační práce. V úvodu jsou jasně vytyčeny cíle výzkumu. Následuje chronologický popis výzkumné činnosti habilitanta, objasňující návaznost a provázanost jednotlivých etap a odůvodňující směřování dalšího výzkumu. Hlavní závěry publikací jsou formulovány jasně. Orientaci čtenáři usnadňuje i jejich schématické znázornění. V kapitole Souhrn, závěry a perspektivy je s potřebným kritickým komentářem podán přehled originálních výsledků výzkumu PharmDr. Červeného a spolupracovníků, které významně přispěly k současnému poznání membránového transportu a placentární farmakokinetiky antiretrovirových léčiv. Je potřeba zdůraznit reálný praktický význam výsledků. Identifikace transportérů účastnících se

transportu, sledování změn jejich exprese v průběhu gestace a výzkum mechanismů regulace exprese a funkce transportérů mají velký význam pro optimalizaci preskripce antiretrovirik i léčiv z jiných terapeutických skupin pro léčbu komorbidit v těhotenství. Jsou to základní kameny do mozaiky informací, potřebných pro *in silico* fázi výzkumu, tj. nadstavbu v podobě fyziologických modelů transplacentární distribuce a farmakokinetiky v těhotenství.

Formální připomínky oponenta jsou pouze drobné. Pravopisné chyby se v práci vyskytují v minimálním počtu a pramení z nepozornosti (špatné skloňování). I když pojem „vychytávání“ jako český ekvivalent „uptake“ není libozvučný, lepší asi nemáme. Byl použit např. na straně 13, ale na straně 28 je místo výrazu „při vychytávání“ zvolen nevhodný „v uptaku“.

Dotazy oponenta

1/ Ověření experimentálních poznatků o transplacentární distribuci a placentární farmakokinetice v klinické praxi je mimořádně obtížné a standardní farmakokinetické studie jsou z etických důvodů nerealizovatelné. Technicky náročnou duální perfúzi izolované lidské placenty je možné považovat za nejlepší model. Bylo v publikovaných pracích pro jakékoli léčivo provedeno srovnání závěrů z extrapolace výsledků získaných pomocí *in vitro* buněčných modelů a *ex vivo* metod, využívajících biologický materiál izolovaný z lidské placenty, s výsledky duální perfúze lidské placenty?

2/ Biofarmaceutický klasifikační systém třídí léčiva na základě rozpustnosti a schopnosti permeace střevní stěnou, v rozšířené verzi zahrnuje i metabolismus při prvním průchodu a predikuje absolutní biologickou dostupnost. Je možné nebo bude možné podobně klasifikovat léčiva, např. antivirotika, co do schopnosti prostupu placentární bariérou a výsledné expozice plodu léčivem?

Závěr a doporučení

Předložená habilitační práce PharmDr. Lukáše Červeného, Ph.D. je komentovaným souborem publikací zaměřených na význam membránových přenašečů převážně ale nikoli výhradně pro farmakokinetiku antiretrovirových léčiv v těhotenství. Práce mají vysoký impaktní faktor, velkou originalitu a jejich citační ohlas je značný i přes krátkou dobu od uveřejnění. Autorský podíl habilitanta je u všech publikací zásadní. Habilitační práce dokládá velmi dobrou znalost oboru a schopnosti vybrat zajímavé a přínosné téma výzkumu, úspěšně zvládnout náročné

projekty kombinující větší počet vhodných experimentálních metod a výsledky výzkumu publikovat ve formě kvalitních vědeckých publikací a také didaktickou formou.

Požadavky standardně kladené na habilitační práce jsou jednoznačně splněny. Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě udělit titul docent pro obor Humánní a veterinární farmakologie.

V Hradci Králové, 10. 2. 2019

A rectangular area of the document is redacted with a solid orange color. The redaction covers what appears to be a signature and possibly a name. There are some faint yellow scribbles on the left side of the redacted area.

Doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D.

Ústav farmakologie

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Hradci Králové