

Oponentský posudek kandidátské disertační práce

Mgr. Sára Karbanová

Téma

Studium interakcí antivirotik s vybranými placentárními
transportéry

Vypracoval:

Doc. MUDr. Marian Kacerovský, Ph.D.

Hradec Králové, květen 2020

Popis dizertační práce

Disertační práce je připravena formou komentovaného souboru 6 prací předkladatelky. Disertační práce je členěna celkem do 9 oddílů na celkových 132 stranách. Obsahuje celkem 6 tabulek, 2 obrázky a 6 reprintů původních vědeckých prací předkladatelky jež jsou v disertační práci komentované. Celkem je v disertační práci citováno 187 literárních zdrojů, převážně zahraničních.

Podrobný rozbor

Jazyk a formální úprava dizertační práce

Práce je napsána v českém jazyce. Struktura disertační práce je logicky uspořádána. Členění práce na kapitoly a podkapitoly je logické a výrazně usnadňuje orientaci v práci. Komentáře původních vědeckých prací zařazených do disertační práce jsou stručné, výstižné a přehledné. Struktura práce koresponduje s obsahem uvedeným na začátku práce. Literární odkazy splňují formální požadavky. Úroveň českého jazyka je na vysoké akademické úrovni. Text je srozumitelný. Předkladatelka se v práci vyjadřuje přesně, výstižně a přitom věcně. Jinak k formální stránce disertační práce nemám připomínek.

Aktuálnost tématu

Předkladatelka si zvolila jako hlavní náplň disertační práce studium nukleosidových a ABC transportérů exprimovaných v placentě a jejich interakci s významnými antivirotyky používanými v klinické praxi u těhotných žen s HIV a/nebo HCV infekcí. Jedná se o velmi zajímavé, komplexní a aktuální téma. Vyzdvihuji zejména fakt, že disertační práce je napsána velmi didakticky a srozumitelně což ji atraktivní pro velmi široké spektrum čtenářů i z klinických oborů bez výrazného farmakologického backgroundu.

Splnění cíle dizertace

Předkladatelka si ve své práci stanovila tyto dílčí cíle:

- i) vyšetřit expresi SLC28A v lidské placentě ve vztahu k fázi gestace a efekt vybraných diferenciačních agens za pomoci kvantitativní PCR a využití modelu BeWo buněk;

- ii) popsat vliv nukleosidových transportérů na transplacentární farmakokinetiku antivirotik zidovudinu, emtricitabinu, abakaviru a ribavirinu;
- iii) popsat vliv ABC transportérů na transplacentární farmakokinetiku ribavirinu;
- iv) popsat vliv dlouhodobé expozice březích samic potkana kmene Wistar antivirotikům tenofoviru a emtricitabinu na expresi Abcb1a, Abcb1b a Abcg2 transportérů v placentě a dalších vybraných orgánech v těle matek i jejich plodů pomocí RT-PCR v reálném čase.

Vytyčené cíle předkladatelka splnila šesti původních vědeckých pracích publikovaných v časopise s impaktovým faktorem. Souhrnný impaktový faktor těchto šesti prací je 20,8. Pět ze šesti prací bylo publikováno v časopise s impaktovým faktorem v prvním kvartilu pro daný obor. Předkladatelka byla prvním autorkou tří publikací (všechny s impaktovým faktorem v prvním kvartilu pro daný obor) se souhrnným impaktovým faktorem 11,2. Předložená disertační práce je proto velmi mimořádná a hodnotná, a to nejen z národního, ale i z světového pohledu.

Zvolené metody řešení

Předkladatelka použila ke studiu přenašečů a jejich interakce s antivirotiky velmi široké spektrum experimentálních metod. Výsledky analýz byly následně zhodnoceny korektními statistickými testy a velmi kriticky interpretovány.

Výsledky disertační práce

Předkladatelka ve své práci předložila výsledky které extenzivním způsobem rozšířily znalosti o farmakokinetice antiretrovirových léčiv v těhotenství. Tyto velmi cenné informace přispějí k bezpečnější a účinnější léčbě těhotných HIV pozitivních žen, či těhotných žen s hepatitidou typu C.

Otázka na autora

1) Mateřská vaskulární malperfúze placenty je spojena s velkými porodnickými syndromy jako jsou spontánní předčasný porod, fetální růstová restrikce a preeklampsie. Těhotných HIV pozitivních žen mají také vyšší riziko spontánního předčasného porodu a vzniku fetální růstové restrikce než těhotné ženy bez HIV

infekce. Výsledky prací stran rizika rozvoje preeklampsie u těhotných HIV pozitivních žen jsou kontroverzní.

Domníváte se, že mateřská vaskulární malperfúze placenty může ovlivňovat transport antiretrovirových léků či naopak léčba kombinovanou antiretrovirovou terapií může vést k mateřské vaskulární malperfúzi placenty s následnými klinickými konsekvencemi?

2) Vyšší poměr mezi váhou placenty a novorozence je spojen se zvýšeným rizikem hypertenze, srdečních onemocnění a porušené glukózové tolerance v dospělosti. Zvýšený poměr mezi váhou placenty a novorozence je také spjat i s horší krátkodobou morbiditou novorozence jako je skóre dle Apgarové pod 7 v 5 minutě, nutnost jeho pobytu na novorozenecké jednotce intenzivní péče či vyšší riziko ukončení porodu císařským řezem. Ve vaší práci jste ukázala, že podání tenofoviru a emtricitabinu březím samicím potkanů bylo spojeno s vyšším poměrem mezi váhou placenty a plodu. Jsou dostupná data, zda je podání tenofoviru a emtricitabinu těhotným ženám spojeno se zvýšeným poměrem mezi váhou placenty a plodu či dokonce se zhoršenou krátkodobou a dlouhodobou morbiditou dětí z těchto těhotenství?

Vlastní přínos studenta pro teorii vědního oboru a praxi

Disertační práce předkladatelky má nespornou vědeckou a klinickou hodnotu. Byla vytvořena na podkladě výsledků šesti mimořádně hodnotných původních vědeckých prací. Předkladatelka dokázala připravit velmi zajímavou práci přinášející odpovědi na aktuální otázky stran o farmakokinetice antiretrovirových léčiv v těhotenství. Předkladatelka prokázala schopnost samostatné vědecké práce, zvolení hypotézy, nalezení cílů k jejímu ověření, následně sběru kvalitních dat, jejich přesného analytického zpracování, a také následného kritického vyhodnocení. Ve své disertační práci předkladatelka prokázala své vysoké teoretické znalosti a experimentální dovednosti.

Závěr

Autorka dizertační práce si zvolila výborné téma, kterého se velmi dobře zhostila. Prokázala schopnost systematické práce při které skloubila své vysoké teoretické znalosti a praktické laboratorní dovednosti.

Předloženou dizertační práci Mgr. Sáry Karbanové, doporučuji k obhajobě. Zároveň doporučuji, na základě úspěšné obhajoby, aby Mgr. Sáře Karbanové byl udělen titul doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.