

OPONENTSKÝ POSUDEK NA DIZERTAČNÍ PRÁCI

Autor práce: Mgr. Sára Karbanová

Název práce: Studium interakcí antivirotik s vybranými placentárními transportéry

Školitel: prof. PharmDr. František Štaud, Ph.D.

Konzultant: doc. PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

Pracoviště: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakologie a toxikologie

Dizertační práce Mgr. Sáry Karbanové je napsána jako souhrn celkem šesti originálních prací publikovaných ve velmi kvalitních časopisech (5 x Q1, IF od 2,4 do 4,8) opatřený krátkým úvodem (21 stran) a relativně stručným souhrnem (3 strany). O vědecké kvalitě této práce a významném podílu kandidátky na těchto pracích není pochyb. Všechny prošly náročným recenzním řízením a autorka svůj podíl i jasně specifikuje v odpovídající části (s.35-37). Navíc je nutno zmínit, že je první autorkou u třech prací. Tyto práce, nejen že přinesly jednoznačně nové vědecké poznatky (např. konkrétní údaje o transportérech zodpovědných nebo naopak neúčastnících se transportu vybraných antivirotik, expresi transportérů ve vztahu k fázi těhotenství a odhalily také neselektivitu S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosinu, tedy látky dříve považované za selektivní inhibitor ENT1), ale ukazují i na široký experimentální rozsah Mgr. Karbanové. V jejich pracích byla použita řada metodik od *in vitro* pokusů na buněčných liniích přes *ex vivo* experimenty s humánní placentou až k *in vivo* perfúzním studiím na potkanech. Tuto špičkovou vědeckou kvalitu lehce snižuje řada technických a formálních nedostatků ve vlastní dizertační práci. To je poměrně škoda, protože by asi stačilo jedno další čtení k jejich odstranění.

Práce obsahuje poměrně vysoké množství překlepů (např. str. 21 „pres apikální“, str. 22 „ethinylestradolem“, str. 40 „protazim“, str. 47 „fyzikálně-chemické“), chyb v interpunkci a gramaticky obtížně srozumitelných nebo dokonce nesprávně formulovaných vět, což je vzhledem k relativně krátkému úvodu této práce poněkud neobvyklé. Zejména předposlední strana úvodu (str. 47) je dobrým důkazem, že kandidátka už chtěla mít práci rychle sepsanou.

Příklady takových vět či odstavců:

- str. 26, začátek kapitoly 1.4.2 Antivirotika používaná k léčbě HIV a HCV „... Přestože byl syntetizován v šedesátých letech minulého století, nejvýznamnějším milníkem pro pacienty nakažené HIV byl rok 1987, kdy FDA v této indikaci schválila léčbu zidovudinem [117],“
- str. 31 – „Exkrece emtricitabinu samotného kombinací glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece močí v nezměněné podobě (86%) a proto musí“
- str. 46 – „Vzhledem k chemické povaze zde studovaných léčiv je jednou ze skupin přenašečů, které mohou být místem interakce s antivirotikem rodina nukleosidových transportérů.“
- Str. 47 – „navíc míra exprese jejich je relativně nízká“, „což může vést k rozdílům v expresi CNTs“, „U abakaviru jsme pozorovali snížené clearance na modelu perfundované potkaní placenty v obou směrech, a zároveň významně sníženému fetu-maternálnímu transportu v témže modelu v uzavřeném uspořádání.“

Osobně mi využívání řady anglickanismů nepřijde jako ideální, některé jsou relativně tolerovatelné (např. str. 15 „akcentuje“, str. 22 „diverzifikována“), ale jiné jsou z mého pohledu vyloženě nevhodné (str. 13 „reportovány“, str. 22 „sociálního statusu“, str. 34 a 47 „diferenciačních agens“ a „ovlivňujících agens“, str. 39 „akumulační eseje“). Naopak krkolomný překlad PPAR do češtiny mi připadá zbytečný (str. 20).

Seznam zkratk je sice součástí práce, ale vykazuje řadu nedostatků. Např. zkratky TMD (str. 18), PXR (str. 21), INSTIs (str. 26, navíc poprvé použita v první větě na této straně, ale vysvětlena až dole na stejné straně) nejsou v seznamu, ale jsou používány. Zkratky „es“ a „ei“ jsou zcela zbytečné, je jen vysvětlen jejich význam v seznamu a ve vlastní práci na str. 18/19, ale dále už se nepoužívají. Zkratka „cART“ je vysvětlena na první straně úvodu (str.13), pak je používána a znovu vysvětlena na str. 26. Zkratka „ITC“ je vysvětlena jen v seznamu a pak jen 1x použita (str. 47).

Na tabulku 7 kandidátka odkazuje 2x (s. 31 a 32), ale tato tabulka v práci neexistuje. Poměrně netradiční je také číslování tabulek 1,2,4,5 a 6 - Tabulka 3 se v práci nevyskytuje. Vložené tabulky jsou obecně přínosné, a to i když jsou všechny převzaté z jiných prací, ale je jim věnována nedostatečná péče. V odborné literatuře je zvykem dávat název tabulky na tabulku, ale ostatní údaje, jako zdroje a legendu pod tabulku. Zkratka MPP+ by měla být vysvětlena pod tabulkou (Tab.2). V tabulce 4 je sloupec „hlavní nežádoucí účinky“, uvnitř se ale často píše o kontraindikacích a to bez jakéhokoliv oddělení od ostatního textu.

Citace jsou psány v seznamu referencí nejednotně. Většinou je název časopisu kompletní, někdy se ale užívají zkratky (např. citace 10,12,165,171). Někdy jsou časopisy uváděny s velkými začátečními písmeny, jak bývá zvykem (např. 5 a 16), řada je ale uvedena s malými písmeny (např. 19, 72, 95). Citace 8 je kniha, to ale z odkazu to není jasné, u knih je třeba uvádět také vydavatele. Citace 11 je předpokládám z e-knihy, zde by měl být uveden www odkaz.

Otázky:

V abstraktu se uvádí „Navíc jsme se věnovali ontogenezi exprese placentárních nukleosidových transportérů a v této souvislosti řešili také otázku, zda je placentární exprese epigeneticky regulována a souvisí s mírou diferenciací cytotrofoblastu“ a “genová exprese koncentračních nukleosidových transportérů v průběhu gestace roste a je u nich možnost epigenetické regulace“ – mohla byste popsat, jaké konkrétní výsledky jste v této oblasti dosáhla/i ?

str. 17 – Co to znamená „stav tkáně“?

str. 30 – „Obsah plochy pod křivkou (AUC) se pohybuje okolo 7,5 µg.h/ml“. Má tato informace v kontextu práce nějaký význam?

str. 42 – „Ribavirin je hydrofilní léčivo odvozené od nukleosidů používané jako širokospektré antivirotikum s největším uplatněním ve farmakoterapii HCV.“ – Je opravdu ribavirin pořád nejvíce používaným lékem v terapii hepatitidy C?

I přes řadu výše zmíněných formálních nedostatků splnila Mgr. Karbanová podmínky kladené na dizertační práci. Její výsledky jsou bez pochyby užitečné pro širší vědeckou obec a její vědeckou aktivitu považuji za vynikající. Její dizertační práci tedy doporučuji k obhajobě jako podklad k získání titulu Ph.D.

V Hradci Králové 1.června 2020

.....

doc. PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

Katedra farmakologie a toxikologie

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Univerzita Karlova