

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Lenky Ťupové:

„Interakce vybraných antiretrovirálních léčiv a metylrtuti s membránovými transportéry placenty“

Dizertační práce je předkládána k obhajobě v rámci doktorského studia v oboru Farmakologie a toxikologie realizovaného na Katedře farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. Kvalifikační práce byla vypracována pod odborným vedením školitelky paní doc. PharmDr. Martiny Čečkové, Ph.D. Školitelské pracoviště, konkrétně Skupina experimentální farmakologie a lékových interakcí, se systematicky věnuje problematice výzkumu lékových transportérů na placentálních modelech. Práce prof. Štauda, doc. Červeného a doc. Čečkové a jejich doktorandů z této oblasti byly publikovány v oborově významných zahraničních časopisech s vysokým IF a tyto práce mají vysokou míru citovatelnosti.

Obsahově se práce zaměřila na aktuální problematiku studia vlivu nespecifických xenobiotik na průběh těhotenství, které může těhotná žena do organismu přijímat:

- vědomě – ve formě léčiv, jako první výzkumný směr, nebo
- nevědomě ze znečištěného ovzduší a kontaminované potravy – ve formě enviromentálních polutantů, jako druhý výzkumný směr.

Oba výzkumné směry se řadí mezi aktuální témata, která jsou v centru zájmu WHO a vládních agentur FDA a EMA.

Přestup xenobiotik přes buněčné membrány je limitován nebo urychlován řadou ATP – vázajících (ABC) transportérů a transportérů solutů (SLC), které jsou přítomny také v lidské placentě. První výzkumný směr byl realizován pomocí in vitro studií na několika typech buněčných liniích a metody duální perfúze potkaní a lidské placenty s vybranými antiretrovirálními léčivy. Antiretrovirální terapie je podávána HIV pozitivním těhotným ženám z důvodu jejich léčby a také z důvodu přenosu viru na vyvíjející se plod. Přitom doporučené podávání 3-4 antiretrovirálních léčiv představuje riziko rozvoje lékových interakcí na ABC a SLC transportérech. Druhý výzkumný směr byl realizován pomocí in vitro studie na parentních psích ledvinných buněčných liniích (MDCKII a MDCKII-MRP1) s frekventně se vyskytujícím se polutantem – metylrtutí, k objasnění jejího přestupu do hlubších vrstev placenty a dále do plodu.

Disertace má standardní formu komentovaného souboru publikací. Je přehledně uspořádána a také pečlivě napsána s minimem výskytu překlepů. Teoretická část práce má 12 stran a přináší základní informace k tématu v plně odpovídajícím rozsahu realisticky akcetuje dosavadní poznatky k cílům vlastní práce. V první kapitole jsou popsány transportní systémy organismu, konkrétně ABC efluxní transportéry, SLC transportéry a interakce léčiv na lékových transportérech. Další kapitola se zabývá strukturou a funkcí placenty, jako sice dočasného, avšak plnohodnotného multifunkčního orgánu a placentárními transportéry. Následující kapitola přibližuje problematiku farmakologie těhotných žen u akutních i chronických onemocnění s důrazem na nutnost znalostí přestupu podávaných léčiv z mateřské krve přes placentu do krve fetální. Následující kapitola popisuje antiretrovirální terapii těhotných žen pozitivních na výskyt viru HIV, problematiku rychlých mutací viru HIV, které vedou ke snížení účinnosti podávaného antivirotika a nutnosti podávání kombinace více antivirotik. Součástí této kapitoly je také popis problematiky přenosu viru HIV z infikované

matky na plod a tomu odpovídající epidemiologická data. Významnou částí této kapitoly je popis interakcí antiretrovirálních léčiv s placentálními transportéry. Plně odpovídající je také uvedená charakteristika antiretrovirálního léčiva Maravirok z hlediska jeho potenciálu pro širší využití a odpovídající popis jeho mechanismu účinku a farmakokinetiky. Konečně poslední, avšak významnou kapitolou teoretické části práce, je přiblížení problematiky expozice těhotných žen enviromentálním polutantům a konkrétně metylrtuti, která při prostupu přes placentu negativně ovlivňuje vývoj plodu pro své neurotoxické působení.

Vyjádření oponenta ke splnění cílů práce.

Je uvedeno pět cílů, kterých mělo být dosaženo při dosažení problematiky u popsanych dvou výzkumných směrů. Cíle mají racionální podklad ve stavu poznání, že ABC a SLC transportéry mohou významně ovlivňovat přestup vybraných xenobiotik přes buněčné membrány a tím pozměnit jejich distribuci přes placentu. Konstatuji, že bylo dosaženo všech cílů práce, byly dosaženy další doplňující a nové poznatky o přestupu konkrétních antiretrovirálních léčiv a metylrtuti přes placentu. Dosažené výsledky představují potenciál jejich využití v oblasti optimalizace farmakoterapie a zajištění bezpečnosti těhotné ženy a vývoje jejího plodu.

Dotazy oponenta

1. Maravirok pro léčbu HIV infekce se ukazuje jako účinný u některých zánětlivých, autoimunitních a nádorových onemocnění. Jaké jsou dosavadní poznatky o možných mechanismech jeho účinku?
2. Které enviromentálně významné polutanty považujete pro naši republiku za významně zdravotně škodlivé.

Publikační aktivita dizertantky.

Prezentace dat Mgr. Ťupové, získané z řešení problematiky dizertační práce zahrnují ústní prezentace (8x) a posterové prezentace (4x) na domácích i zahraničních odborných konferencích a pěti publikací v časopisech s IF. Doktorantka je první autorkou dvou původních prací v časopisech s vysokým impakt faktorem (IF 3,354,Q2 a IF 4,545,Q1). Je spoluautorkou dalších dvou prací publikovaných v časopisech s vysokým IF a zařazených v Q1. Konečně pátá práce, se spoluautorstvím dizertantky je ve stádiu recenzního řízení v časopise Archives of Toxicology (IF 5,059). Celkově hodnotím publikační aktivity dizertantky jako nadprůměrné.

Závěr a doporučení.

Disertační práce Mgr. Lenky Ťupové je velmi kvalitní, přinesla celou řadu doplňujících a nových výsledků, které významnou měrou rozšiřují znalosti o přestupu vybraných antiretrovirálních látek a metylrtuti přes placentální membránu. Dizertantka prokázala schopnost dobře teoreticky a prakticky zvládnout náročnou výzkumnou problematiku a řadu experimentálních technik plně adekvátních pro řešení takovéto

problematiky. Prohlášení o autorství a spoluautorství na uvedených publikacích jednoznačně dokládá míru podílu disertantky na výsledné publikaci od experimentu až po přípravu manuskriptu. Dosažené výsledky mají potenciál pro jejich využití v oblasti farmakologie těhotné ženy a vývoje jejího plodu.

Doporučuji jednoznačně komisi pro obhajobu, aby přijala disertační práci jako podklad pro udělení hodnosti akademického titulu Ph.D.

V Hradci Králové 28.8.2020

Prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
Univerzita obrany
Fakulta vojenského zdravotnictví v Hradci Králové