

Oponentský posudek kandidátské disertační práce

Mgr. Lenka Ťupová

Téma

Interakce vybraných antiretrovirálních léčiv a metylrtuti
s membránovými transportéry placenty

Vypracoval:

Prof. MUDr. Marian Kacerovský, Ph.D.

Hradec Králové, září 2020

Popis dizertační práce

Disertační práce je komentovaný soubor 5 původních vědeckých prací předkladatelky. Disertační práce je členěna celkem do 11 oddílů na celkových 50 stranách (bez reprintů). Obsahuje 1 tabulku, 5 obrázků, a také 5 reprintů původních vědeckých prací předkladatelky. Celkem je v disertační práci citováno 118 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 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.

Aktuálnost tématu

Předkladatelka si zvolila jako hlavní náplň disertační práce studium interakcí vybraných antiretrovirových léčiv (maravirok, etravirin a rilpivirin) a methylrtuti s membránovými ATP-vázajícími (ABC) transportéry či transportéry solutů (SLC). Jedná se o téma velmi zajímavé, komplexní a aktuální. Vyzdvihují zejména fakt, že disertační práce je napsána velmi didakticky, a to včetně velmi názorných obrázků a schémat. Srozumitelnost textu otevírá práci pro široké spektrum čtenářů, i z klinických oborů, bez nutnosti potřeby hlubokého farmakologického backgroundu.

Splnění cíle dizertace

Předkladatelka si ve své práci stanovila následující dílčí cíle:

- i) ověřit zda maravirok, etravirin a rilpivirin jsou inhibitory a/nebo substráty ABC a SLC transportérů pomocí *in vitro* akumulčních a transportních studií na modelových Madin-darby canine kidney II a A431 buňkách exprimujících lidské ABC a SLC transportéry;
- ii) studovat transport maraviroku přes potkaní a lidskou placentu a zhodnotit mezidruhový rozdíl;

- iii) studovat souhru transportérů při přestupu maraviroku přes lidskou placentu pomocí *in vitro* akumulčních a transportních studií ve vilózních fragmentech lidské placenty a na BeWo buňkách;
- iv) provést podrobný skríníng mRNA exprese ABC a OATP transportérů v placentární tkáni, izolovaných trofoblastech, fetálních cévách a BeWo buňkách;
- v) studovat roli MRP1 transportéru v ochraně placentární tkáně před oxidativním stresem při expozici methylyrtutí.

Vytyčené cíle předkladatelka splnila a přetransformovala do pěti původních vědeckých prací publikovaných v mezinárodních časopisech s impaktovým faktorem. Souhrnný impaktový faktor těchto publikací je impresivní - 20,2. Čtyři z pěti prací byly publikovány v časopisech s impaktovým faktorem v prvním kvartilu pro daný obor. Předkladatelka je prvním autorem dvou prací, se souhrnným impaktovým faktorem 7,8. Předložená disertační práce je mimořádně hodnotná, a to nejen z národního, ale i z mezinárodního úhlu pohledu.

Zvolené metody řešení

Předkladatelka použila ke studiu přenašečů a jejich interakcí s antivirotyky velmi široké spektrum analytických a kulturačních metod, včetně placentárních modelů. Výsledky analýz byly zhodnoceny korektními statistickými testy a kriticky interpretovány.

Výsledky disertační práce

Předkladatelka ve své práci předložila výsledky které extenzivním způsobem rozšiřují znalosti o farmakokinetice vybraných antiretrovirových léčiv v graviditě. Tyto informace jistě přispějí k bezpečnější a efektivnější kombinované antiretrovirové léčbě HIV pozitivních těhotných žen,

Otázka na autora

- 1) Můžete stručně popsat rozdíl mezi *in situ* otevřenou a uzavřenou duální perfúzí potkaní placentou, včetně jejich výhod a nevýhod?
- 2) Maravirok je lék schválený FDA pro kombinovanou léčbu HIV infekce u dětí starších dvou let a u dospělých pacientů. Maravirok se také zdá být

bezpečným lékem v těhotenství. Považujete maravirok za vhodný lék do kombinované antiretrovirové terapie pro těhotné ženy?

Vlastní přínos studenta pro teorii vědního oboru a praxi

Disertační práce předkladatelky má nespornou vědeckou a klinickou hodnotu. Byla vytvořena na podkladě výsledků pěti velmi hodnotných původních vědeckých prací. Předkladatelka dokázala připravit atraktivní disertační práci přinášející odpovědi na aktuální otázky stran farmakokinetiky 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 laboratorní dovednosti.

Závěr

Autorka dizertační práce si zvolila výtečné téma, kterého se velmi dobře zhostila. Prokázala schopnost systematické práce včetně hlubokých teoretických znalostí a praktických laboratorních dovedností.

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