



Oponentský posudek doktorské práce

název: *Vliv antidepressiv na placentární homeostázu monoaminů*

autorka: **Mgr. Hana Horáčková**

Disertační práce se zabývala velmi aktuálním tématem, které se týká výskytu deprese u těhotných žen a s tím související nutností posouzení bezpečnosti a dopadu její farmakologické léčby na vývoj plodu. Nejčastěji používanými antidepressivy jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů, zejména noradrenalinu a/nebo serotoninu, přičemž správná koncentrace těchto monoaminů je kritická pro vývoj placenty a plodu. I přesto tuto spojitost však nejsou mechanismy účinků antidepressiv na vývoj plodu dosud dostatečně probádané. V tomto kontextu je **zaměření studie na placentární transport monoaminů a jeho ovlivnění antidepressivy bezesporu významným přínosem pro poznání těchto mechanismů s potenciálním translačním dopadem.**

Disertační práce je založena na výsledcích publikovaných ve 4 člancích v mezinárodních časopisech s významnými IF, které jsou v práci podrobněji komentovány včetně podrobného popisu podílu studentky na jejich vzniku. Vzhledem k tomu, že je první autorkou na třech a druhou autorkou na jedné z těchto publikací, není o jejím významném podílu pochyb. Kromě těchto čtyř publikovaných prací je zmíněna též studie, jejíž výsledky jsou v době podání disertační práce ve fázi přípravy pro zaslání do časopisu, a na které je studentka též první autorkou. Je třeba vyzdvihnout, že všechny předložené práce jsou publikace in extenso.

Formální stránka:

Práce je psána v českém jazyce, vlastní text je na 56 stranách včetně citací a dále jsou přiloženy kopie 4 publikací autorky vázajících se k disertační práci. Práce je stručná, obsahuje však všechny části potřebné pro její posouzení, a je psána velmi srozumitelně a čtivou formou. Zvláště úvodní část je dostatečně informativní a dokladuje autorčinu erudici v dané problematice. Po formální stránce velmi oceňuji kapitolu 5. *Komentáře k jednotlivým publikacím*, ve které autorka shrnuje informace o cílech, metodickém přístupu a hlavních výsledcích jednotlivých publikací. U každé práce je též pečlivě popsán přínos autorky. Závěr disertační práce poskytuje shrnující pohled na získaná data v celkovém kontextu výzkumného zaměření a rozvahu nad jejich významem a limitacemi.

Text obsahuje jen velmi malé množství překlepů a pravopisných chyb.

Cíle práce:

Hlavními dílčími cíli disertační práce bylo: 1) Charakterizovat 4 membránové transportéry v placentě a jejich úlohu při homeostáze monoaminů (5-HT, DA a NA) u člověka a laboratorního potkana. 2) U 6 vybraných antidepressiv popsat jejich efekt na transport monoaminů přes mateřskou i fetální membránu v placentě. 3) Ověřit vhodnost

modelu laboratorního potkana pro studium dopadu dlouhodobého podávání vybraného antidepresiva (paroxetinu) na homeostázu monoaminů v placentě a plodu. 4) Stanovit u laboratorního potkana vliv chronického podávání paroxetinu během prenatálního období jak na homeostázu monoaminů (5-HT, DA a NA) v placentě a fetálním mozku, tak i na uteroplacentární a fetoplacentární cirkulaci. Všechny části disertační práce jsou vzájemně provázány tak, že tvoří tematicky jednotný celek.

Metodické přístupy:

Experimentální přístupy zahrnují širokou škálu in vitro, ex vivo a in vivo metod. Kromě standardních biochemických a molekulárně biologických postupů jsou některé metody zcela unikátní, jako například in situ perfuze potkaní terminální placenty.

Velmi pozitivním faktem je, že studentka u každé metody zmiňuje též její limitace. Ukazuje to na zdravě kritický pohled na získaná data, což je nezbytným předpokladem pro samostatnou vědeckou činnost.

Hlavní výsledky:

Ze získaných výsledků lze za zvláště významné považovat odhalení úlohy OCT3 při ochraně před toxickou akumulací 5-HT ve fetální cirkulaci, která je navíc závislá na pohlaví plodu. Vzhledem k tomu, že je tento mechanismus citlivý ke glukokortikoidům a antidepresivním látkám, může vysvětlovat jejich negativní dopad na průběh těhotenství v případě jejich podávání těhotným ženám.

Stejně významné jsou poznatky o mechanismech transportu DA a NA přes mateřskou a fetální stranu placenty, které jsou významně ovlivňovány podáváním antidepresiv. Důležitým poznatkem je též prokázání transportu antidepresiv z matky k plodu a dosažení jejich terapeutické koncentrace ve fetální cirkulaci. Terapeutické dávky vybraných antidepresiv ovlivňovaly homeostázu 5-HT v placentě a v důsledku inhibice vychytávání 5-HT vedly k jeho akumulaci v obou cirkulacích. Mezipohlavní srovnání prokázalo, že samci byli více náchylní k tomuto účinku antidepresiv. Léčiva ovlivňující OCT3 mohou tedy vést k narušení homeostázy 5-HT v terminální placentě a být důvodem dříve popsaných komplikací během těhotenství. Pro preklinický výzkum je velmi přínosný model in situ duální perfuze potkaní terminální placenty, který byl v rámci disertační práce zaveden a validován.

Závěrečné hodnocení:

Závěrem bych ráda shrnula, že předkládaná disertační práce je velmi kvalitní a přináší originální a významné výsledky. Autorka jednoznačně prokázala, že je schopna nejen provádět náročné experimenty, ale také pracovat s literaturou a výsledky přehledně a poutavou formou prezentovat. Předkládaná disertační práce splňuje všechna požadovaná kritéria. Doporučuji proto, aby byl autorce po jejím obhájení udělen titul Ph.D.

V Praze 20. února 2023

Prof. PharmDr. Alena Sumová, CSc., DSc.

Otázky oponentky:

K práci nemám žádné kritické poznámky, moje otázky souvisí pouze s velkým zájmem o problematiku, kterou ve mně čtení disertační práce vyvolalo. Vybrala jsem pouze 3 otázky z mnoha možných, především s ohledem na jejich vztah k zaměření mého vlastního výzkumu:

1) Homeostáza glukokortikoidů je v placentě do značné míry regulována. Nicméně se jejich hladiny v krvi matky během dne a noci významně mění. Je známo, zda se podle toho mění také aktivita transportérů, které jsou na hladinu glukokortikoidů citlivé?

2) Amfetamin a metamfetamin jsou zneužívány ženami i během těhotenství. Dříve byly tyto látky popsány jako inhibitory serotoninových transportérů v lidské placentě ((AM J OBSTET GYNECOL 1995;173:1782-7.)), je tento efekt potvrzen a je již známo, o které transportéry se konkrétně jedná?

3) V širším kontextu je funkce placenty spojována také s hormonem melatoninem, jehož plasmatické hladiny během těhotenství významně stoupají. Vzhledem k tomu, že je tvořen též v placentě, a jeho prekurzorem je serotonin, lze předpokládat vliv antidepresiv na placentární hladinu tohoto hormonu s případným dopadem na vyvíjející se plod?