

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Lenky Hahnové roz. Cygalové na téma „Význam efluxních transportérů léčiv pro ochranu plodu“

Disertační práce paní Mgr. Hahnové patří mezi moderně orientované a odborně vysoce kvalitní práce, které se díky možnosti dané příslušnými předpisy zakládají na komentáři ke čtyřem publikacím, z nichž tři jsou uveřejněny a čtvrtá je v recenzním řízení. Práce jsou prezentovány vesměs v časopisech s impaktním faktorem mezi 3.0 a 4.5. Kolegyně Hahnová (Cygalová) je u tří prací první autorkou a je její role při realizaci této výzkumné práce je nesporná.

V úvodní části předložené práce autorka přehledně sumarizuje vlastnosti placentární bariéry, diskutuje mechanismy ochrany plodu před toxickými látkami z mateřské krve a upozorňuje na skutečnost, že farmakoterapie u gravidních probíhá často bez dostatečné znalosti efektivity a bezpečnosti farmaka. Zabývá se zde rovněž strukturou a funkcí efluxních transportérů, především ATP Binding Cassette (ABC) proteinů ABCB1 (známým též jako P-glykoprotein či MDR1, Multi Drug Resistance 1 protein) a ABCG2 (též Breast Cancer Resistance Protein, BCRP). Po přehledu metodik a výčtu cílů práce pak již de facto následují jednotlivé práce autorky a souhrn, kde mgr. Hahnová (Cygalová) sumarizuje výsledky uvedené v publikacích a diskutuje roli transportérů v placentární membráně, zejména proteinu BCRP.

Při studiu uvedené problematiky autorka předkládané práce používala metodiky, které jsou plně na úrovni současného výzkumu a opírají se o aktuální poznatky buněčné biologie a molekulární genetiky. Je rovněž cenné, že autorka dokázala spojit přesvědčivě poznatky získané studiem problematiky metodami in vitro a in vivo a získala dokonce výsledky dokazující vývoj exprese a funkce transportních proteinů v průběhu času.

Zajímavým zjištěním, které potvrzuje předchozí výsledky i data z literatury, je skutečnost, že buňky placentární buněčné linie HPP-1 zřejmě neexprimují funkční protein MDR1. Uvedené buňky tedy zřejmě nejsou vhodným modelem pro placentární transportní procesy. Zde bych prosil, aby autorka tento nálezkou diskutovala v průběhu obhajoby.

Zdá se dále, že placentární transportní systémy pracují v určité synergii dané rovněž částečně překrývající se substrátovou specifitou. Pokud vím, jsou v placentární membráně ještě přítomny další transportní systémy, např. MRP2, který by mohl působit ve stejném smyslu. Ví se něco nového o účasti např. MRP2 v transportních dějích na placentární membráně?

Závěrem mohu konstatovat, že předložená disertační práce Mgr. Hahnové (Cygalové) rozhodně splňuje požadavky na práce tohoto typu a plně ji doporučuji k obhajobě a v dalším kroku jako platný podklad pro udělení titulu Ph.D.