

## **O p o n e n t s k ý p o s u d e k** **disertační práce**

Název práce: Význam efluxních transportérů léčiv pro ochranu plodu.

Autor práce: Mgr. Lenka Hahnová (roz. Cygalová)

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

Obor: Farmakologie

Školitel: doc. PharmDr. František Štaud, PhD.

Oponent: Prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové UK v Praze, 500 38 Hradec Králové

Předložená disertační práce Mgr. Hahnové „Význam efluxních transportérů léčiv pro ochranu plodu“ je předložena ve formě komentovaného souboru publikací. Po obsahu a seznamu zkratk následuje úvod a cíle práce. Rozsah této teoretické části činí 19 stran (včetně tří obrázků a seznamu použité literatury – celkem 87 citací, z nich téměř ½ z posledních 5 let). Po přiložených publikacích následují souhrny v češtině a angličtině a seznam publikovaných prací, abstraktů a prezentací uchazečky.

Soubor publikací tvoří 4 vědecká sdělení, tři práce byly již publikovány v časopisech s vysokým IF, jedna byla k publikaci v časopise s IF zaslána. U tří z těchto prací je Mgr. Hahnová první autorkou. V těchto sděleních se autorka zaměřila zejména na studium exprese placentárních transportérů BCRP a P-gp a jejich vlivu na transport farmak přes placentu.

Jedná se o sdělení: /1/ Hahnova Cygalova L, Ceckova M, Staud F: Fetoprotective activity of BCRP (ABCG2); expression and function throughout pregnancy. *Adv Drug Del Rev.* 2010 (zasláno k publikaci); /2/ Staud F, Vackova Z, Pospechova K, Pavek P, Ceckova M, Libra A, Cygalova L, Nachtigal P, Fendrich Z: Expression and transport activity of breast cancer resistance protein (Bcrp/Abcg2) in dually perfused rat placenta and HRP-1 cell line. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006 Oct;319(1):53-62; /3/ Cygalova L, Ceckova M, Pavek P, Staud F: Role of breast cancer resistance protein (Bcrp/Abcg2) in fetal protection during gestation in rat. *Toxicol Lett.* 2008 May;178(3):176-80 a /4/ Hahnova Cygalova L, Hofman J, Ceckova M, Staud F: Transplacental pharmacokinetics of glyburide, rhodamine 123 and BODIPY FL prazosin; effect of drug efflux transporters and lipid solubility. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009 Dec;331(3):1118-25.

Úvodní kapitola je členěna na 7 částí. V první kapitole se na začátku autorka věnuje struktuře a funkci placenty včetně mezidruhových rozdílů, dále potom problematice farmakoterapie v těhotenství a mechanismům ochrany plodu. Popisuje dále lékové efluxní transportéry a z rodiny ATP-binding cassette (ABC) transportérů zaměřila pozornost na P-glykoprotein (P-gp) a Breast cancer resistance protein (BCRP). Dále jsou zmíněny *in vitro*, *in situ* a *in vivo* metody studia lékových efluxních transportérů placenty. Následují cíle předkládané práce, charakteristika podílu autorky na předkládaných publikacích a seznam použité literatury. Lze konstatovat, že v této kapitole shrnula autorka přiměřeně a zasvěceně literární zkušenosti z výše uvedených oblastí.

Z řady zajímavých a hodnotných výsledků, získaných za pomoci adekvátních technik a metodik, lze mj. uvést následující. Byla prokázána přítomnost Bcrp v terminální potkaní placentě i v placentárních buňkách buněčné linie HRP-1, zatím co exprese P-gp byla zaznamenána v placentě a nikoli v buněčné linii. BCRP se podílí nejen na snížení prostupu

substrátů z matky do plodu, ale i na aktivním odstraňování léčiv již přítomných v cirkulaci plodu. Autoři dále zjistili nejen změny exprese a funkce Bcrp v potkaní placentě během gestačního období, ale i rostoucí expresi Bcrp ve fetální tkáni včetně HEB a dovozují tak, že rostoucí exprese Bcrp ve fetální tkáni může s postupujícím těhotenstvím posilovat protektivní roli placenty před potenciálně toxickými látkami pro vyvíjející se plod. Při studium vlivu P-gp a Bcrp na transplacentární farmakokinetiku jejich substrátů autoři potvrdili účinek P-gp a Bcrp ve smyslu omezení materno-fetálního a urychlení feto-maternálního transportu a současně ukázali, že vzestup liposolubility zvyšuje pasivní difuzi a zároveň snižuje účinnost lékových transportérů. Následuje souhrn práce, který považuji za přiměřený.

Skutečnost, že se autorka odvolává na publikace z časopisů s IF, které realizují náročné recenzní řízení, roli oponenta ulehčuje. V diskusích u těchto publikací se autoři vědecky střízlivě vyjadřují k získaným výsledkům, závěry prací jsou formulovány přiměřeně a vystihují studovanou problematiku. K vlastním výsledkům nemám připomínky. Po formální stránce má práce dobrou úroveň.

K předložené práci mám tento komentář:

- Autorka mohla zvážit zařazení i kratší kapitoly věnované souhrnné diskusi a závěru, což by jí umožnilo učinit syntézu řady získaných poznatků.

Tato připomínka oponenta však není zásadního rázu a nedotýká se podstatných stránek práce.

Ke sledovanému tématu mám tyto otázky (jako podklad pro diskusi), které jsou motivované zejména zájmem o sledovanou problematiku:

- Může autorka rozvést zda a případně jaké další efluxní transportéry hrají roli v placentě?
- Dochází ve fetální tkáni k expresi i dalších ABC transportérů?

Konstatuji, že disertační práce jednoznačně splnila cíl. Postup řešení a výsledky práce ukazují přínos Mgr. Hahnové k řešení dané problematiky. Téma práce považuji za aktuální a vhodné. V rámci řešené problematiky bylo využito recentních poznatků i adekvátních metod zpracování. Výsledky předložené v disertační práci jsou nové, původní, jejich interpretace je vědecky střízlivá i věcná. Soubor publikací je velmi kvalitní. Autorka prokázala schopnost samostatné vědecké práce.

Z á v ě r :

Disertační práce přináší nové původní výsledky, které považuji za kvalitní a přínosné. Dle mého názoru disertační práce Mgr. Lenky Hahnové zcela splnila požadavky, které jsou kladeny na disertační práci a doporučuji, aby byla přijata jako podklad pro další řízení.

Prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.  
Ústav farmakologie  
Lékařská fakulta v Hradci Králové UK v Praze  
Šimkova 870  
500 38 Hradec Králové

Hradec Králové, 8. 3. 2010