



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

500 05 Hradec Králové, Heyrovského 1203, Česká republika, <http://www.faf.cuni.cz>
tel. +420495067111, fax +420495518002

OPONENTSKÝ POSUDEK

disertační práce Mgr. Davouda Ahmadimoghaddama „Organic Cation Transporter 3 (OCT3/SLC22A3) and Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1/SLC47A1) Protein in the Placenta: Expression, Localization and Function“

Charakterizace disertační práce

Námětem předložené disertační práce bylo zkoumání významných transportních mechanismů pro xenobiotika v placentární bariéře. Autor se zaměřil na studium kooperace dvou transportérů, které mohou být odpovědné za ochranu plodu před kumulací látek typu organických kationtů. Při řešení problematiky bylo použito histochemických, molekulárně biologických a farmakologických metod včetně orgánové perfúzní techniky.

Předložená disertační práce je tvořena úvodem a přílohou obsahující soubor textů čtyř prací disertanta, z nichž tři již byly publikovány v impaktovaných odborných vědeckých časopisech. V případě těchto tří uvedených publikací je předkladatel prvním autorem. Zaměření a obsah připojených publikací je v souladu s předmětem disertační práce. Čtvrtá práce je charakteru přehledné práce a v době sestavení disertační práce byla v recenzním řízení.

Zhodnocení disertační práce

Studovaná problematika plně odpovídá oboru a lze ji pokládat za originální a aktuální, neboť informace o přestupu léčiv a dalších látek přes placentu jsou v současné době často nutného používání léčiv u gravidních žen důležitým předpokladem pro adekvátní aplikaci farmakoterapie. Práce splňuje po formální stránce předepsané požadavky. Je členěna na teoretický úvod a soubor čtyř publikací. V úvodu autor popisuje současný stav poznání v dané oblasti a shrnuje základní teoretická východiska experimentálních prací. Popis použitých metod a výsledky, kterých bylo dosaženo, jsou uvedeny v jednotlivých příložených publikacích a jsou dále zhodnoceny i v závěru práce, kam autor zařadil komentář výsledků své výzkumné práce s uvedením hlavních závěrů. Cíle práce jsou definovány v předložené disertační práci velmi přesně a srozumitelně a dosažené výsledky tyto vytýčené cíle odpovídajícím způsobem naplňují. Podíl autora na experimentálních pracích, jejichž výsledky jsou v disertační práci a v příložených publikacích prezentovány, je v disertační práci přesně specifikován.

Úvodní teoretická část práce stručně a přehledně shrnuje současné poznatky o uspořádání placenty a transportních mechanismech, které zprostředkovávají přestup látek přes placentu. Literární přehled je psán fundovaně a srozumitelně, bez závažných obsahových nebo formálních nedostatků.

Úroveň dosažených vědeckých výsledků obsažených v připojených publikacích je velmi vysoká, o čemž svědčí skutečnost, že získaná experimentální data byla zveřejněna v recenzovaných odborných časopisech s IF 3,226 až 4,652. Navíc se doktorant podílel na další publikaci uveřejněné v impaktovaném časopise, která není zahrnuta do předložené disertační práce. Vedle původních prací *in extenso* je uchazeč do současné doby autorem či spoluautorem 15 prezentací na zahraničních a domácích konferencích ve formě přednášek nebo posterů.

Výsledky předložené disertační práce přináší nové poznatky o možných mechanismech transportu látek typu organických kationtů v placentě. Zásadním přínosem je zjištění o souhře dvou membránových transportních mechanismů - OCT3, který transportuje organické kationty z fetálního oběhu do buněk placenty, a MATE1, který je odpovědný za přestup těchto látek z placenty do mateřského oběhu. Výsledky práce mohou být přínosné nejen pro pochopení důležitosti uvedených transportérů pro ochranu a detoxikaci plodu, ale v budoucnosti mohou sloužit i jako východisko např. pro studium interakcí léčiv na těchto transportérech. Dalším zajímavým nálezem jsou údaje o dynamice exprese studovaných transportérů v placentě.

Připomínky a dotazy oponenta:

Všechny publikace, které jsou součástí této disertační práce, prošly recenzním řízením ve kvalitních odborných časopisech. Zásadní připomínky, které by zpochybňovaly cíle, metody, výsledky či závěry práce oponent nemá. Po formální stránce je disertační práce na odpovídající úrovni. Následující připomínky a dotazy oponenta jsou proto zaměřeny téměř výhradně jen na upřesnění některých údajů uvedených v teoretickém úvodu a v jednotlivých publikacích:


1. V perfúzních experimentech s placentou jste jako substrát pro funkční studie používali MPP^+ . Tato látka je však ve vyšších koncentracích cytotoxická. Použité koncentrace jste převzali z literárních údajů nebo jste i sami zjišťovali cytotoxický potenciál této sloučeniny?
2. V jaké relaci jsou koncentrace 0,1-10 mM metforminu používané při experimentech s perfundovanou placentou k terapeutickým hladinám tohoto léčiva? Oponent tyto údaje v teoretickém úvodu a v přiložených publikacích nenalezl.
3. Jak často se vyskytují látky, které jsou současně substráty jak OCT3, tak MATE1? Existují látky, které by byly současně substráty OCT3 a inhibitory MATE1?
4. Na str. 18 práce je mezi substráty/inhibitory OCT3 zařazen i tenofovir, který se vyskytuje za fyziologického pH v anionické formě. Mohlo by to znamenat, že tento transportér přenáší i organické anionty?

5. Jak si z fyziologického pohledu lze vysvětlit snižování exprese MATE1 v placentě v průběhu gravidity? Plod v pozdější fázi nepotřebuje tak intenzivní ochranu tohoto efluxního mechanismu nebo je možné převzetí jeho funkce jiným transportním systémem?

Závěr:

Na základě výše uvedených skutečností konstatuji, že předložená práce Mgr. Davouda Ahmadimoghaddama „Organic Cation Transporter 3 (OCT3/SLC22A3) and Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1/SLC47A1) Protein in the Placenta: Expression, Localization and Function“ splňuje požadavky kladené na doktorskou disertační práci v daném oboru a dokumentuje schopnost autora samostatně vědecky pracovat na odpovídající úrovni. Odbornou kvalitu předložené práce je možné hodnotit jako velmi vysokou. Doporučuji proto uvedenou disertační práci k obhajobě, na jejímž základě by byl udělen uchazeči vědecký titul Ph.D.

V Hradci Králové dne 4.5. 2013



Doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.