



## OPONENTSKÝ POSUDEK

**disertační práce Mgr. Zuzany Ptáčkové „Interakce antiretrovirotik s lékovými efluxními transportéry a jejich vliv na transplacentární farmakokinetiku“**

### Charakterizace disertační práce

Námětem předložené disertační práce bylo experimentální studium některých transportních mechanismů, které determinují transport léčiv přes placentární bariéru. Autorka zkoumala interakce několika terapeuticky používaných látek ze skupiny antiretrovirotik s významnými efluxními transportéry, o nichž existují údaje o signifikantní expresi v placentární tkáni. 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 pěti prací disertantky, z nichž čtyři již byly publikovány nebo jsou přijaty k publikaci v impaktovaných odborných vědeckých časopisech. V případě tří z již publikovaných či přijatých prací je uchazečka prvním autorem, v jedné je spoluautorkou. Pátá práce byla v době sestavení disertační práce v recenzním řízení v časopise zahrnutým v databázi WoS. Zaměření a obsah připojených publikací je v souladu s předmětem disertační práce.

### Zhodnocení disertační práce

Studovaná problematika plně odpovídá oboru a lze ji pokládat za aktuální, neboť informace o přestupu léčiv přes placentu jsou v současné době zvýšené frekvence nutného používání antiretrovirotik u HIV pozitivních gravidních žen důležitým předpokladem pro optimální řízení farmakoterapie. Disertační práce splňuje po formální stránce předepsané požadavky. Je členěna na teoretický úvod a soubor připojených publikací. V úvodu autorka stručně popisuje současný stav poznání v dané oblasti a shrnuje základní teoretická východiska experimentálních prací. V této části stručně a přehledně shrnuje současné poznatky o uspořádání placenty a transportních mechanismech, které zprostředkovávají přestup látek přes placentu. Současně je uveden i přehled dostupných metodických přístupů, které mohou být ve výzkumu transportu léčiv přes placentu využity. Detailní popis použitých metod a výsledky, kterých bylo dosaženo, jsou uvedeny v jednotlivých přiložených publikacích. Získané výsledky jsou dále zhodnoceny i ve stručném komentáři připojeném ke každé z publikací. Cíle práce jsou definovány v předložené disertační práci adekvátně a srozumitelně a dosažené výsledky tyto vytýčené cíle odpovídajícím způsobem naplňují. Podíl autorky na experimentální práci, jejíž výsledky jsou v přiložených publikacích prezentovány, je v disertační práci specifikován v části 5. V závěru disertační práce (kap. 8) je zařazen stručný souhrn výsledků výzkumné práce doktorandky s

uvedením hlavních závěrů. Literární přehled je psán fundovaně a srozumitelně, bez závažných obsahových nebo formálních nedostatků.

Úroveň dosažených vědeckých výsledků obsažených v připojených publikacích je vysoká, o čemž svědčí skutečnost, že získaná experimentální data byla zveřejněna v recenzovaných odborných časopisech s IF 2,26 až 6,41. Navíc se doktorantka podílela na dalších dvou publikacích uveřejněných v impaktovaných časopisech, které nejsou zahrnuty do předložené disertační práce. Vedle původních prací *in extenso* je uchazečka v současné době autorkou či spoluautorkou 21 prezentace na zahraničních a domácích konferencích ve formě přednášek nebo posterů.

Výsledky předložené disertační práce přinášejí nová experimentální data o placentárním transportu důležitých antivirotek s využitím *in vitro*, *in situ*, *ex vivo* a *in vivo* metod. Získané poznatky mohou přispět k lepší charakterizaci farmakokinetiky zkoumaných léčiv a k zvýšení bezpečnosti jejich používání. Údaje o transportních mechanismech zkoumaných látek mohou být dále aplikovány při prohlubování znalostí o potenci antiretrovirotek pro lékové interakce. Přestože významný vliv testovaných antiretrovirotek na placentární expresi efluxních transportérů nebyl prokázán, mohou být získané výsledky v této oblasti příspěvkem k doplnění mozaiky znalostí o účincích antiretrovirotek na transportní systémy. Zajímavým příspěvkem, který potvrzuje nálezy dalších autorů, je doložení významných rozdílů v interakci s transportéry mezi proléčivem a účinnou formou antivirotika.

#### **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, až na jednu výjimku, zaměřeny téměř výhradně jen na upřesnění některých údajů uvedených v teoretickém úvodu a v jednotlivých publikacích a na širší dopady práce:

1. Zahrnutí rukopisu studie, která v době dokončení disertační práce ještě nebyla přijata k publikování, pokládám vzhledem k dostatečnému počtu dalších prací spíše za faktor narušující kompaktnost disertační práce.
2. V transportních buněčných experimentech jste používali inhibitory transportérů ABCB1 a ABCG2 GF2120918, elacridar a zosuquidar. Případná cytotoxicita těchto látek by mohla ovlivnit transportní studie a zkreslit jejich výsledky. Existují údaje o toxicitě těchto látek nebo jste cytotoxický potenciál použitých inhibitorů zjišťovali sami?
3. V jakém vztahu jsou použité koncentrace tenofoviru, abacaviru a zidovudinu, použité v buněčných a orgánových studiích, k terapeutickým koncentracím používaným v klinické praxi? V přiložených publikacích není tento parametr studovaných léčiv diskutován.
4. V publikaci I jste studovali interakci tenofovir dipivoxil fumarátu (TDF) a tenofoviru s efluxními transportéry. Zjištěné interakce těchto dvou forem tenofoviru byly výrazně rozdílné. Dle dostupných údajů TDF po perorálním podání v organizmu konvertuje působením esteráz na tenofovir. Bude tedy relevantní spíše interakce placentárních transportérů s proléčivem nebo s tenofovirem?
5. V jedné z prací jste se zaměřili na ovlivnění exprese vybraných transportérů tenofovirem a emtricitabinem v placentě. Na rozdíl od vlivu léčiv na expresi CYP450, existuje v současnosti

poměrně málo údajů o vlivu na lékové transportéry. Jaký stav poznání je v oblasti vlivu antivirotik na expresi efluxních či influxních transportérů v tkáních a orgánech člověka?

6. Pro přenos poznatků z experimentu do klinického prostředí je třeba zvažovat i možné mezidruhové rozdíly. Existují z tohoto pohledu významné rozdíly ve stavbě a funkci placenty u potkanů a člověka, které by bylo nutné při interpretaci experimentálních farmakokinetických dat zohledňovat?

### **Závěr:**

Na základě výše uvedených skutečností konstatuji, že předložená práce Mgr. Zuzany Ptáčkové „Interakce antiretrovirotik s lékovými efluxními transportéry a jejich vliv na transplacentární farmakokinetiku“ splňuje požadavky kladené na doktorskou disertační práci v daném oboru a dokumentuje schopnost autorky 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 měl být udělen uchazečce vědecký titul Ph.D.

V Hradci Králové dne 12.1. 2016

Doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.