

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Anežka Lalinská**

Vedoucí/školitel/ka práce: PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

Rok obhajoby: 2018

Konzultant/ka práce:

Oponent/ka práce: RNDr. Jakub Hofman, Ph.D.

Název práce:

Studium interakcí antiretrovirálního léčiva tenofoviru a jeho proléčiva tenofovir disproxil fumurátu s placentárními nukleosidovými transportéry

Rozsah práce: počet stran: 66, počet obrázků: 13, počet tabulek: 0, počet citací: 110

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: výborná
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: výborný
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: výborné
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: V předložené diplomové práci se autorka věnuje roli nukleosidových transportérů v transmembránovém přenosu tenofoviru a jeho proléčiva v in vitro placentárním modelu. Práce je logicky členěna a je zpracována do příjemně čtivé formy. Jazyková úroveň je velmi vysoká, jinak excelentní gramatickou stránku lehce kazí jen nesprávné skloňování zájmena jež/jenž a drobné chyby v interpunkci. Obsah teoretické části koreluje s obsahem částí experimentální, přičemž je čerpáno z nadprůměrného počtu vhodných recentních zdrojů. Metodický a experimentální rozsah práce je standardní, výsledky jsou pečlivě popsány a odpovídajícím způsobem diskutovány. Celková úroveň práce je velmi vysoká. Po obsahové ani grafické stránce k práci nemám žádné zásadní výhrady, mám pouze několik připomínek a dotazů.

Dotazy a připomínky:

Připomínky:

- 1) Na straně 27, 28 a 29 píšete, že lidské ENT1, ENT2, ENT3 a ENT4 se skládají z určitého počtu proteinů. Zřejmě máte na mysli aminokyseliny, resp. aminokyselinová rezidua.
- 2) V práci se vyskytuje několik termínů pocházejících z anglického jazyka (např. rekognice, insenzitivní), které by měly být nahrazeny příslušnými českými ekvivalenty.
- 3) Na straně 28 je uvedeno, že "schopnost transportovat i purinové a pyrimidinové nukleobáze významně odlišuje hENT2 od předchozí skupiny transportérů". S ohledem na předchozí text vůbec není jasné, co je myšleno onou předchozí skupinou transportérů.

4) V legendě obrázků by měla být informace, co s čím srovnávám v rámci statistické analýzy. Tato informace vesměs chybí.

5) V teoretické části nezaznívá jasně, zda jsou dané nukleosidové transportéry influxní či efluxní. Vzhledem ke komplikovanosti situace (koexprese různých členů NTs a jejich rozdílná lokalizace na bazolaterálních a apikálních membránách polarizovaných buněk) by bylo velice vhodné prezentovat schéma popisující lokalizaci jednotlivých transportérů a znázorňující směry transportu v důležitých orgánech.

6) V diskuzi na straně 52 spekulujete, že na zvýšení akumulace TDF v prostředí Na⁺ free pufru a 100 uM NBMPR by se mohla podílet též inhibice dosud neznámého Na⁺-závislého aktivního efluxu. V obrázcích 11 a 12 však ani v jednom případě nedochází ke statisticky významnému zvýšení akumulace u Na⁺ free hodnot ve srovnání s hodnotami Na⁺, a proto se mi tato možnost nejeví jako možná.

Dotazy:

1) V obrázku 8 je aktivita ENT transportérů naznačena jako obousměrný transport. V textu je zmíněno, že selektivní inhibice pomocí NBMPR vede ke snížení akumulace příslušného substrátu. Dle obrázku mi to nepřijde logické, jelikož pokud zainhibují obousměrný transport, výsledný efekt na akumulaci substrátu je nulový. Existují jasné informace o expresi jednotlivých NTs a směru transportu v BeWo buňkách v uspořádání, které jste zvolili (růst na dně jamek neumožňující uplatnit polarizaci buněk)?

2) Obrázky 11 a 12 naznačují, že by NBMPR mohl inhibovat eflux TDF prostřednictvím BCRP. Osobně mi to nepřijde příliš pravděpodobné, protože, jak správně uvádíte, TFV na rozdíl od TDF substrátem lidského BCRP není, a přitom obě analoga ve Vašich pokusech reagují na vysokou koncentraci identicky. Nicméně je pravda, že tuto možnost není možné vyloučit minimálně pro TDF. Existují práce poukazující na funkční expresi BCRP v BeWo linii?

Celkové hodnocení, práce je: výborná, k obhajobě: doporučuji

V Hradci králové dne 29.5.2018

.....
podpis oponentky / oponenta