



**UNIVERZITA KARLOVA**  
Farmaceutická fakulta  
v Hradci Králové

## **OPONENTSKÝ POSUDEK**

**disertační práce Mgr. Josefa Řezníčka „Interakce antiretrovirotik s lékovými transportéry; vliv na farmakokinetiku“**

### **Charakterizace disertační práce**

Námětem předložené disertační práce bylo experimentální studium interakce vybraných léčiv s membránovými transportéry, které jsou odpovědné za přenos xenobiotik přes biologické membrány. Autor v práci zkoumal potenciální vliv těchto interakcí na přestup přes placentu, vylučování ledvinami a střevní absorpci. Při řešení problematiky byla použita řada molekulárně biologických a farmakologických metod, včetně orgánové perfúzní techniky a in vivo experimentálních modelů.

Předložená disertační práce je tvořena úvodem a přílohou obsahující soubor textů šesti prací disertanta, z nichž pět již bylo publikováno nebo jsou přijaty k publikaci v impaktovaných odborných vědeckých časopisech. V případě tří již publikovaných článků je uchazeč prvním autorem, v ostatních je spoluautorem. Jedna práce, kde je uchazeč též prvním autorem, 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**

Oblast vědecké tematiky, kterou se autor ve své práci zabýval, plně odpovídá oboru. Zaměření práce na léčiva používaná při léčbě HIV infekce lze pokládat za poměrně aktuální, neboť informace o vlivu antiretrovirotik na lékové transportéry mohou mít vzhledem k potenciální kombinaci s jinými léčivy ze stejné skupiny význam z hlediska předcházení lékovým interakcím. Disertační práce splňuje po formální stránce předepsané požadavky. Je členěna na teoretický úvod a soubor připojených publikací. V úvodu autor popisuje současný stav poznání v dané oblasti a shrnuje základní teoretická východiska experimentálních prací. V této části stručně a přehledně shrnuje současné poznatky o lékových transportérech ze skupiny ABC a SLC přenašečů, a o jejich významu pro farmakokinetiku léčiv. Dále jsou zde uvedeny charakteristiky sedmi zkoumaných antiretrovirotik s důrazem na údaje o jejich farmakokinetických vlastnostech. 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 v předložené disertační práci uvedeny. Dosažené výsledky tyto vytýčené cíle odpovídajícím způsobem naplňují. Podíl autora 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 doktoranda s uvedením hlavních závěrů. Literární přehled je psán 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 1,932 až 4,476. Vedle původních prací *in extenso* byl uchazeč autorem či spoluautorem řady prezentací na zahraničních a domácích odborných konferencích ve formě přednášek nebo posterů. Podíl doktoranda na experimentální práci a formulaci rukopisů publikovaných článků svědčí o významném příspěvku disertanta k experimentální práci.

Výsledky předložené disertační práce přináší nová experimentální data, která mohou mít význam pro farmakokinetické interakce antiretrovirotik na úrovni transplacentárního přenosu, střevní absorpce či ledvinné exkrece. Využití *in vitro*, *in situ*, *ex vivo* a *in vivo* metod značně zvyšuje vypovídací hodnotu zjištěných údajů o interakcích zkoumaných antivirotik s lékovými transportéry. Důležitým nálezem je popsána léková interakce abakaviru s rilpivirinem na úrovni efluxních transportérů MDR1 a BCRP ve střevním traktu, která dle zjištěných údajů *in vivo* vede až ke zvýšení biologické dostupnosti abakaviru. Zajímavým poznatkem je prokázáný přenos emtricitabinu transportérem MATE1, což by mohlo ukazovat na potenciální možnost lékových interakcí tohoto léčiva v ledvinách. I prezentované možné zapojení MATE1 do transportu významného antivirotika lamivudinu na placentární bariéře může být pokládáno za podnětný nále. Celkově mohou v práci prezentované poznatky přispět k lepší charakterizaci farmakokinetiky zkoumaných antiretrovirotik a k zvýšení bezpečnosti jejich používání. Údaje o transportních mechanismech studovaných léčiv a o jejich vlivu na funkci lékových transportérů mohou být také dále aplikovány při prohlubování znalostí o jejich potenci pro lékové interakce nejen s jinými antiretroviroty, ale i s léčivy z jiných terapeutických skupin.

### **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 hlavně na upřesnění některých údajů uvedených v teoretickém úvodu a v jednotlivých publikacích:

1. V práci je zahrnut i rukopis studie odeslané poměrně nedávno do odborného časopisu. Autor předkládá jiných pět již publikovaných prací s IF, což je počet přesahující nutné minimum pro daný typ disertace. Z tohoto důvodu se proto zdá zařazení manuskriptu jako nadbytečné.
2. V úvodu, v diskusi i abstraktu publikace zabývající se *in vitro* studiem transportu emtricitabinu vybranými transportéry (část 7.1) se hovoří o zaměření práce na ledvinný transport. Poněkud nekonzistentní se tedy jeví zařazení typického jaterního transportéru OCT1 do studie, protože ten není dle dostupných údajů v lidských ledvinách významně exprimován.
3. V teoretickém úvodu autor uvádí u jednotlivých zkoumaných antiretrovirotik známé údaje o jejich plazmatických hladinách dosahovaných při terapeutických dávkách, což je pro čtenáře dobrým vodítkem pro porovnání s koncentracemi použitými v experimentech. Tento údaj však chybí u lamivudinu. Jaké jsou jeho terapeutické hladiny ve srovnání s experimentálními koncentracemi použitými v publikaci prezentované v části 7.5?
4. Publikace uvedená v části 7.2 je zaměřena na analýzu interakce tenofovir dipivoxil fumarátu (TDF) s etravirinem na placentární úrovni. Na str. 30 je uvedeno, že TDF je po perorálním podání hydrolyzován na tenofovir, který je účinnou formou léčiva. Je tedy relevantní zkoumat interakci etravirinu s preformou tenofoviru při transportu přes placentu?

## **Závěr:**

Na základě výše uvedených skutečností konstatuji, že předložená práce Mgr. Josefa Řezníčka „Interakce antiretrovirotik s lékovými transportéry; vliv na farmakokinetiku“ 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 celkově 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 18.8. 2018

Doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.