

## OPONENTSKÝ POSUDEK

*doktorské dizertační práce*

**„Interakce membránových transportérů s léčivými v placentě a duktálním adenokarcinomu pankreatu.“**

Autorka práce: Mgr. Lucie Jirásková

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

Školitel: doc. PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

Oponent: Prof. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D., Ústav farmakologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

### **Jedná se o kvalitní dizertační práci, která splňuje všechny odborné i formální požadavky.**

Posuzovaná dizertační práce obsahuje všechny náležitosti a je předložena ve formě komentovaného souboru šesti prací, plně v souladu s pravidly Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. Práce obsahuje stručný úvod (jedna strana), teoretickou část (15 stran), cíle práce rozčleněné do třech kategorií, seznam publikací s uvedením podílu na jednotlivých publikacích, seznam použité literatury (obsahuje 196 citovaných prací převážně velmi recentních), komentáře k jednotlivým publikacím a závěr (3 strany). Tento formát shledávám jako neoptimálnější. Práce je navíc psaná čtivě a srozumitelně, bez gramatických chyb. Prezentované informace jsou logicky provázané do smysluplného celku.

Po odborné stránce je práce zaměřená na 3 okruhy: 1) popis exprese a funkce nukleosidových transportérů v placentě a linii Bewo, 2) studium role placentárních nukleosidových transportérů v materno-fetálním přestupu anti-HIV léčiv ze skupiny NRTI (abakavir, zidovudin a emtricitabin) a anti-HCV ribavirinu, 3) studium korelace mezi mírou exprese ENT1, NOTCH3 a miR-21 a nádorově specifickým přežitím u nemocných s resekováným duktálním adenokarcinomem pankreatu. Všechna tato témata představují vysoce aktuální problémy moderní farmakoterapie a získané výsledky představují významný posun v oboru. Oceňuji širokou paletu metod, včetně náročného získávání a zpracování vzorků z klinické praxe. Za hlavní získané poznatky lze považovat v jednotlivých pracích: a) identifikaci CNT2 jako dominantního transportéru v lidské placentě se zvyšující se expresí během gestace s možností regulace cAMP/PKA kaskádou, b) prodloužení nádorově specifického přežívání u nemocných s resekováným duktálním adenokarcinomem pankreatu s nižší expresí miR-21, c) vyloučení podílu ENT1 a ENT2 transportéru na transplacentárním přenosu zidovudinu a emtricitabinu, d) identifikace transportu ribavirinu ENT1 transportérem v placentě a vyloučení podílu ABCB1, ABCG a ABCC2 transportérů, e) průkaz významné role ENT1 transportéru ve vylučování abakaviru placentou, f) rozšíření znalostí o inhibici ABCG2 transportéru prostřednictvím NBMPR (S-(4-Nitrobenzyl)-6-thioinosine), který byl dosud používán jako selektivní inhibitor ENT1/2 transportérů.

### **Publikační aktivita autorky splňuje kritéria pro obhajobu dizertační práce.**

Předkladatelka je prvním autorem dvou původních prací s IF = 4,396 (Q1) a 6,162 (Q1) a spoluautorem dalších 4 původních prací v časopisech s kumulativním impaktem 14,509 – dohromady tedy 25,067. Tyto práce našly již 21 citačních ohlasů s *h*-indexem 3 dle Scopus. To je nepochybně vysoce nadstandardní publikační výkon.

### **Připomínky oponenta:**

- nemám

### **Dotazy oponenta:**

- Kromě změn exprese může cAMP/PKA kaskáda rovněž ovlivňovat inserci transportních proteinů na plazmatickou membránu včetně regulace polarity buněk. Je něco v této oblasti známo o funkci cAMP/PKA kaskády v syncytiotrofoblastu? Nezkoušeli jste v této souvislosti imunohistochemické vyšetření?

### **Závěr:**

Předložená dizertační práce splňuje všechny formální i odborné požadavky kladené na kvalifikační spis této kategorie. Autorka se podílela na vzniku 6 původních vědeckých prací publikovaných v časopisech s vysokým impakt faktorem včetně dvou prvoautorských publikací, což více než naplňuje požadavky na obhajobu dizertační práce na Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové. Mgr. Lucie Jirásková tedy prokázala schopnost realizovat kvalitní vědeckou práci v celém rozsahu, tj. od vypracování rešerše, přes plánování a provádění složitých metod až po zpracování dat a jejich odpovídající vědeckou prezentaci.

***Doporučuji proto kladné přijetí dizertační práce*** a její podstoupení k dalšímu řízení, jehož zakončením bude udělení hodnosti Ph.D.

V Hradci Králové dne 29.5.2020

Prof. MUDr. Stanislav Mičuda, PhD.  
Ústav farmakologie  
LFUK v Hradci Králové