

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra Katedra farmakologie a toxikologie

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Rok obhajoby: 2021

Autor/ka práce: **Dominika Bezděková**

Vedoucí práce: doc. PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

Konzultant/ka: ---

Oponent/ka: PharmDr. Ivan Vokřál, Ph.D.

Název práce: **Studium lékových interakcí inhibitoru HIV proteázy darunaviru na effluxních ABC transportérech in vitro.**

Rozsah práce: 57 stran, 24 obrázků, --- tabulek, 99 citací

**Hodnocení práce:**

- |                                                                |         |
|----------------------------------------------------------------|---------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části:               | výborná |
| b) Náročnost použitých metod:                                  | výborná |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost):   | výborné |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat:                     | výborná |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost):          | výborné |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy:              | výborné |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků:                | výborná |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů:            | výborná |
| i) Splnění cílů práce:                                         | výborné |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů:                   | výborné |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň):          | výborná |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | výborná |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Diplomová práce studentky Dominiky Bezděkové je na výborné úrovni, co se týká zpracování jak teoretické, tak praktické části. Je logicky členěna, neobsahuje zbytečné pasáže a působí vyváženým dojmem. Práce obsahuje velké množství citací, které se počtem blíží některým pracím rešeršního charakteru. Je pouze škoda, že nebylo získáno více dat tak, aby mohly být statisticky vyhodnoceny. V práci je tento fakt diskutován a zdůvodněn a proto jej neberu v potaz při svém hodnocení. K práci mám dále jen drobné připomínky a na studentku několik otázek viz níže.

Dotazy a připomínky:

Připomínky:

- V českém abstraktu je uvedena zkratka DRV, avšak ve zbytku abstraktu není dále užívána.

- místo slova "guideliny" je lépe použít slovní spojení "doporučené postupy"

- na straně 18 jsou zmíněny krysí fetální intestinální epiteliální buňky. V tomto kontextu by ale anglické slovo "rat" mělo být předkládáno jako "potkan" a nikoliv krysa.

- v metodice uvádíte měření FITC-dextranu pomocí přístroje TECAN Infinite M200. Chybí ale parametry, při kterých toto měření bylo prováděno (vlnové délky)

- str 22. "Inkubace probíhala v obou případech při 37 °C". Chybí informace, že inkubace probíhala také při 5 % CO<sub>2</sub>.

- ve výsledkové části u sloupcových grafů chybí informace o tom, jak jsou data vyjádřena. Předpokládám, že se také jedná o průměr +- směrodatná odchylka.

Dotazy:

Na straně 9 uvádíte, že darunavir je metabolizován oxidací prostřednictvím enzymu CYP3A4. Kde se tento enzym nachází a kde tedy lze očekávat, že bude docházet k inhibici biotransformace prostřednictvím ritonaviru?

Darunavir podléhá celé řadě biotransformačních kroků. Je u tohoto léčiva něco známo o metabolitech druhé fáze a případně o ovlivnění jejich tvorby v přítomnosti ritonaviru?

Na str. 18 zmiňujete tzv. Ussingovu komoru. Mohla by nějak tato metoda přispět k vašemu výzkumu, pokud byste ji použila, nebo jsou buněčné linie MDCK a Caco-2 pro cíle vytyčené v této práci plně dostačující?

Proč si myslíte, že se na modelu MDCKII-ABCC2 darunavir neukázal jako substrát?

Na str. 43 uvádíte, že role ABCB1 při prostupu darunaviru přes hematotestikulární a hematoencefalickou bariéru nebude zásadní. Domnívám se (vzhledem ke koncentraci volné frakce darunaviru v plazmě), že je tomu naopak. Je něco známo o průniku darunaviru konkrétně přes hematoencefalickou bariéru?

**hodnocení, práce je: výborná**

**k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové

25. května 2021

podpis oponenta/ky