UNIVERZITA KARLOVA
Farmaceutická fakulta
v Hradci Králové

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Student: Mgr. Tereza Kobrlová

Název disertační práce: **Predikce přestupu nových léčiv přes hematoencefalickou bariéru**

Posudek zpracovala: doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

Předložená disertační práce čítá celkem 172 stran, 22 obrázků a 10 tabulek. Práce je psána pečlivě, velmi srozumitelnou formou a v potřebných logických návaznostech. Obsah práce plně odpovídá schválenému tématu, vytyčené cíle byly splněny. Nejprve uvádí problematiku organofosfátů a inhibice ACHE, a to včetně historických souvislostí. Následně doktorandka představuje hematoencefalickou bariéru (HEB) jako jednu z klíčových farmakokinetických bariér a metody používané pro studium přestupu testovaných látek přes HEB. Vhodně zvolené experimentální přístupy použité v této práci, jsou následně detailně popsány, včetně konkrétních pracovních postupů. Výsledky své práce pak doktorandka vhodně prezentuje ve formě tabulek i obrázků. Diskuze odráží aktuální znalost daného tématu a vyvozené cíle jsou relevantní a správné. Řešení této práce doktorandkou nepochybně významně rozšířilo portfolium metod užívaných pro hodnocení nových látek skupiny OFI a je pro vlastní pracoviště velkým přínosem. Tato absolventská práce zahrnuje pět původních již publikovaných manuskriptů, přičemž u dvou, oba vydané v časopise Toxicology (IF 4,099), je doktorandka první autorkou, u ostatních figuruje jako spoluautorka. Dvě další přiložené spoluautorské publikace jsou aktuálně v recenzním řízení.

Práci hodnotím jako zdařilou, nemám k ní žádné zásadní námitky pouze pár připomínek a dotazů:

Připomínky:

Caco-2 buněčná linie se označuje s prvním písmenem velkým dalšími malými. Takto je správně uvedeno při první zmínce na str. 41, dále je ale už uváděno chybně, vše velkými.

U obr. 21 a 22, stejně jako u tabulky 10 chybí upřesnění počtu zvířat, u kterých byla aplikace provedena a prezentované hodnoty získány.

V soupisu publikací by bylo vhodné uvést IF jednotlivých časopisů (aktuální v době publikování).

Otázky:

1. Obr. 20, uvádíte, že hodnoty vyšší než 2 řadí látku mezi P-glykoproteinové substráty. Na základě čeho jste zvolili tuto hodnotu jako prahovou?

Akademika Heyrovského 1203/8, 500 05 Hradec Králové
tel. (+420) 495 067 111
e-mail: info@faf.cuni.cz
www.faf.cuni.cz

2. Ve své práci jste použila verapamil jako inhibitor P-glykoproteinu. Máte jistotu, že jím byl v použitých Caco-2 kultivovaných monovrstvách inhibován pouze tento transportér?

3. Mohou přestup látek do mozku ovlivňovat kromě P-glykoproteinu i některé další transportéry?

4. Jaké další modely studia přestupu látek přes HEB znáte? Existují nějaká doporučení registračních lékových agentur FDA/EMA co do používaných metodik v rámci preklinického hodnocení přestupu investigativních látek z krve do mozku? Uvažuje se o zavedení některých dalších metod do Vaší laboratoře?

5. Přestože je Vaše práce zaměřena především metodicky, které z použitých reaktivátorů, myslíte, že by mělo smysl dále testovat (popř. je již prochází dalším hodnocením)? V čem vy osobně spatřujete budoucnost vývoje reaktivátorů ACHE?

Předložená disertační práce dle mého názoru splňuje požadavky na závěrečnou práci dle stanovených vnitřních předpisů univerzity, a proto ji doporučuji k obhajobě.

V Hradci Králové 26.2.2021 doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.