

UNIVERZITA OBRANY V BRNĚ
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové

OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Student: Mgr. Tereza Koblrová

Název dizertační práce: Predikce prostupu nových léčiv přes hematoencefalickou bariéru

Posudek zpracoval: prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.

Dizertační práce je předkládána k obhajobě v rámci doktorského studia v oboru Toxikologie realizovaného na Katedře toxikologie a vojenské farmacie Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany. Kvalifikační práce byla vypracována pod odborným vedením školitele doc. PharmDr. Ondřeje Soukupa, Ph.D.. Školitelské pracoviště se dlouhodobě a systematicky věnuje problematice obranného výzkumu se zaměřením na vojensky aktuální a potenciálně zneužitelné nové látky ve vojenských operacích a problematice zneužití proti civilnímu obyvatelstvu. Podstatnou součástí takto zaměřeného výzkumu je vývoj a ověřování nových syntetizovaných potenciálních léčiv proti jednotlivým skupinám nejnebezpečnějších, pro živou sílu vysoce toxických a bez léčby smrtících, vojensky významných látek. S dosaženými výsledky takto zaměřeného výzkumu byly pracovníky školícího pracoviště a jejich doktorandy publikovány desítky prací v oborově významných zahraničních časopisech s vysokým IF a tyto práce mají vysokou míru citovatelnosti.

I tato dizertační práce je tematicky zaměřena na řešení problematiky účinné antidotní terapie otrav vyvolaných vysoce toxickými organofosforovými sloučeninami, konkrétně na oblast stanovení schopnosti prostupu stávajících a nově syntetizovaných terapeuticky účinných látek přes hematoencefalickou bariéru (HEB) do centrálního nervového systému (CNS). Cílem práce bylo, v souladu s výzkumem a vývojem nových léčiv a potřebou posouzení jejich biologických vlastností, vypracování a zavedení vhodné in vitro metody pro studování prostupu nových léčiv přes HEB.

Dizertační práce je předkládána v požadovaném členění v rozsahu 172 stran a splňuje formální požadavky stanovené příslušnými normami Univerzity obrany. Úvod práce v rozsahu 25 stran přináší přehled s uvedením tématem práce související problematiky zahrnující informace o organofosforových inhibitech cholinesterázy, dále informace o vlastnostech HEB a problematiku prostupu reaktivátorů cholinesterázy do CNS a možnosti ovlivnění její propustnosti (využití nanočástic, inhibice P-glykoproteinu, zvýšení lipofility, konjugace s cukry, proléčiva, nekvarterní reaktivátory cholinesterázy, intranazální podání) a přehled metod pro posouzení CNS dostupnosti léčiv. Tento úvod práce hodnotím jako plně odpovídající, přehledný, vysoce aktuální, přinášející ucelený pohled z hlediska informací z mezinárodního písemnictví z posledních 10 – 20 let.

Cíle práce jsou specifikovány do 4 oblastí a jednoznačně definují experimentální zaměření práce jednotlivými metodickými přístupy in vitro a in vivo.

Další částí práce je výčet testovaných látek, popis použitých metodik (PAMBA model, EMDCK buněčný model, D 3 buněčný model, CACO-2 buněčný model), popis in vivo farmakokinetických studií, dále je uvedena analýza dat získaných použitými modely a také formy statistické analýzy získaných dat.

Výsledky práce jsou uvedeny na 20 stranách, konkrétní k jednotlivým realizovaným metodikám, doprovázeny plně odpovídajícím grafickým vyjádřením formou tabulek a obrázků.

- Tento experimentální přístup vede ke snížení celkových nákladů na výzkum

8. Publikační výstupy:

K tématu dizertační práce je doloženo in extenso 5 publikací v oborově významných zahraničních časopisech s IF. U dvou publikací je doktorandka prvním autorem (IF časopisu Toxicology je v roce 2019 4,099), u dalších tří je pak spoluautorkou (IF časopisu je 5,339, 3,607 a 2,577). V případě spoluautorství je uveden podíl dizertantky na přípravě práce, ve všech případech je zapojení do přípravy a finalizace práce významná. Dále je uvedeno spoluautorství dizertantky na dalších dvou publikacích v časopisech s IF, které jsou ve stádiu oponentního řízení jako „mini revision“. V seznamu publikací řazených nad rámec dizertační práce je uvedeno spoluautorství dizertantky v celkem 10 publikacích, které byly otištěny v zahraničních časopisech s IF v letech 2017-2020. Celkově lze zhodnotit publikační výstupy doktorandky jako nadstandardní a z toho vyplývá další závěr, že dizertantka je aktivně zapojena do rozsáhlé spolupráce při řešení i dalších výzkumných projektů na národní a i mezinárodní úrovni.

9. Splnění podstatných požadavků stanovených vnitřními předpisy na dizertační práci:

Jednoznačně byly splněny požadavky na úroveň, kvalitu, originalitu dizertační práce, dosažené výsledky prošly před jejich zveřejněním náročným recenzním řízením.

10. Otázka na dizertantku:

Jaké, podle vašeho názoru, aktuální nové potenciálně účinné látky, případně skupiny látek ovlivňující strukturu a funkce CNS, přicházejí v úvahu pro ověřování jejich prostupnosti do CNS.

Doporučení pro oborovou radu DSP Toxikologie

Doporučuji předloženou dizertační práci Mgr. Terezy Kobřilové s názvem „Predikce prostupu nových léčiv přes hematoencefalitickou bariéru“ **k obhajobě bez výhrad.**

Další doporučení oponenta

Posuzovaná dizertační práce je tematicky, oborově a společensky významná, dosažené výsledky řešení byly otištěny v oborově kvalitních a významných časopisech, výsledky mají širší použití při ověřování účinnosti nových léčivých látek ovlivňujících látek CNS. Doporučuji vedení FVZ UO navrhnout Mgr. Terezu Kobřilovou v roce 2021 jako kandidátku do soutěže organizované MŠMT o ocenění Ministrem školství mládeže a tělovýchovy pro nejlepší studenty a absolventy studijních programů vysokých škol ČR.

V Hradci Králové dne 21.1.2021