

## OPONENTSKÝ POSUDEK

Oponovaná práce: Vliv antidepresiv na placentární homeostázu monoaminů  
Autor práce: Mgr. Hana Horáčková  
Školitel: Prof. PharmDr. František Štaud Ph.D.,  
Autor posudku: doc. PharmDr. Ondřej Soukup Ph.D.  
Vypracováno v: Veselíčko dne 12.3.2023

Dizertační práce je předkládána k obhajobě v rámci doktorského studia komentovanou formou, k níž jsou přiložené 4 impaktované publikace, přičemž na třech z nich je kandidátka prvním autorem. Dále jsou uvedeny publikace nesouvisející s tématem (6), ústní (9) a posterové (1) prezentace na konferencích, zahraniční stáže, řešené granty a získaná ocenění. Hned na úvod bych rád řekl, že práce je na vynikající úrovni. Vyzdvihl bych jak i) formální provedení, ii) vědeckou kvalitu, tak iii) vědeckou osobnost kandidátky.

Ad i) Práce je relativně stručná, což však rozhodně nesnižuje její kvalitu, spíše naopak. Schopnost předat informaci stručně, jasně a výstižně aniž by utrpěla její kvalita je vlastnost celkem vzácná a zde se to podařilo. Kladně hodnotím zejména ilustrace a celkový „příběh“ dizertační práce.

Ad ii) Vědeckou kvalitu lze snadno demonstrovat přiloženými publikacemi, které nepotřebují další komentář. Co bych ještě rád vyzdvihl, je pestrost použitých metodik, které zahrnují moderní metody molekulární biologie, buněčné modely, ale zejména ne úplně jednoduché *in vivo* a *ex vivo* přístupy, které kandidátka v rámci svého studia zvládla a které jsou, z mého pohledu, nedílnou součástí kvalitní farmakologie a toxikologie

Ad iii) U vědeckého profilu kandidátky bych rád vyzdvihl fakt, že během svého studia získala 2 prestižní ocenění, absolvovala osmiměsíční stáž v Chile a byla hlavní řešitelkou projektu GAUK na toto téma.

Dále se ve svém posudku zaměřím na jednotlivé části dizertační práce, kde si dovoluji kriticky zmínit některé detaily (tučně) a prosím kandidátku o reakci na ně.

Cílem práce je charakterizovat fyziologickou roli transportérů monoaminů, jak může být jejich funkce (negativně) ovlivněna antidepresivy a ověřit vhodnost potkaního modelu ke studiu vlivu léčby paroxetinem na homeostázu monoaminů. **K poslednímu bodu se chci zeptat, zda cíl není příliš úzce vymezen (ke studiu dlouhodobé léčby paroxetinem), zda je potkaní model běžně užíván a jaké jsou jeho hlavní limitace ve vztahu k lidské placentě?**

V teoretické části jsou podrobně shrnuty poznatky o placentě a placentárním transportu, fyziologii monoaminů a jejich významu v těhotenství a depresi v těhotenství a její léčba. Obecně je tato část velmi pěkně sepsána s minimem chyb. Občas lze vytknout práci se zkratkami (např. 5-HT vs 5-hydroxtryptamin), používání anglických spojení (down-reguluje) nebo naopak kostrbatého českého překladu (pálení neuronů). I přes chválu na stručnost obsahu si dovoluji uvést pár příkladů, které alespoň mně nedávali smysl, a prosím o vysvětlení resp. upřesnění významu věty.

- 1) Kromě této detoxifikační funkce byla rodina OCT navržena jako zástupce uptake 2 pro odstraňování katecholaminů v periferních a neurálních tkáních, čímž hraje důležitou roli v jejich regulaci**
- 2) NAT také vyžaduje pro svoji funkci volné disulfidové skupiny a lipidy, jelikož se na buněčnou membránu rekrutuje prostřednictvím N-vázané glykosylace**

**3) Uvádíte, že NAT inhibitory se využívají v léčbě mj. Alzheimerovy choroby. Jaké?**

Na kandidátku mám ještě několik dotazů, které mi vyvstaly během čtení dizertační práce a přiložených publikací:

- 1) Příloha 1, obr. 1. Je uvedeno, že „Decreased clearance with increasing 5-HT concentration indicates the involvement of a saturable, transporter-mediated mechanism“. V metodické části je dále uvedeno, že „... Cluptake is a function of passive (Cl<sub>passive</sub>) and transporter-mediated uptake..“ **Z čeho vycházíte, že se jedná o kombinaci pasivního a transportérem-mediovaného transportu? Jak by toto šlo experimentálně ověřit?**
- 2) Příloha 2. V komentáři k výsledku je uvedeno, že „Dokázali jsme, že placentární vychytávání DA a NA z mateřské krve je zprostředkováno vysokoafinitními a nízkokapacitními transportéry SERT a NAT“. Toto tvrzení je, ale již uvedeno v úvodu a citováno referencí č. 18. **Jedná se tedy o nový nález? V jakém směru? Resp. v čem spočívá inovativnost této publikace ve smyslu transportérů SERT a NAT?**
- 3) Příloha 2, Obr. 4d. **Vzhledem k umístění transportéru OCT-3 na basální membráně, neočekávali jste statisticky významnou inhibici jeho inhibítorem D22? Máte pro pozorovanou „neinhibici“ vysvětlení?**
- 4) Příloha 3: V Tabulce1 uvádíte hodnoty IC<sub>50</sub> v řádech jednotek či desítek nM stran účinnosti vybraných antidepresiv na basální membráně, avšak na obr. 3b není patrná účinnost těchto antidepresiv v koncentraci 1μM. **Máte pro toto nějaké vysvětlení?**
- 5) Obecná otázka na závěr. Ze závěru Vaší práce mi vyplývá, že používání antidepresiv v těhotenství cílící na monoaminové transportéry je přinejmenším riskantní. **Co si myslíte o použití antidepresiv, které účinkují přes jiné cíle-např. Inhibitory MAO či antagonisty adrenergických alpha-2 receptorů?**

Nicméně, rád bych uvedl, že posuzovaná dizertační práce je tematicky, oborově a společensky významná, dosažené výsledky řešení byly otištěny v oborově kvalitních a významných časopisech a doporučuji předloženou dizertační práci Mgr. Hany Horáckové s k obhajobě bez výhrad (navíc s pochvalou a hlubokým uznáním).

doc. PharmDr. Ondřej Soukup Ph.D.