

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmakologie a toxikologie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2023

Autor/ka práce: **Tereza Hradecká**

Vedoucí práce: PharmDr. Ivan Vokřál, Ph.D.

Konzultant/ka:

Oponent/ka: doc. PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

Název práce: **Vliv darunaviru a atazanaviru na expresi ABCB1 a CYP3A4 v tkáňových řezech z lidského střeva**

Rozsah práce: 73 stran, 26 obrázků, 8 tabulek, > 50 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | velmi dobrá |
| 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: | velmi dobré |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | velmi dobrá |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | velmi dobrá |
| i) Splnění cílů práce: | výborné |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | výborné |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | velmi dobrá |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | velmi dobrá |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

V obecné rovině se jedná o velmi povedenou práci zabývající se důležitým tématem lékových interakcí, konkrétně studiem možné indukce CYP3A4 a ABCB1 ve střevní bariéře. Hypotéza projektu je zřejmá a stanovené cíle z ní celkem logicky vyplývají. Při řešení byla využita celá řada metod, které předkladatelka práce musela zvládnout nebo se na nich podílela. Získané výsledky jsou zajímavé a představují slibný základ pro další řešení projektu. Dle názoru oponenta by však na některých místech text potřeboval ještě trochu lépe slohově vypracovat a zlepšit cit pro detail; některé informace nejsou uvedeny přesně dle odpovídajících definic. Uvedený popis metod sice naznačuje, že diplomantka metodám porozuměla, ale jejich rozsah je v kontextu s délkou úvodu a výsledků neúměrný. Určitě by tato část šla zkrátit s využitím vhodných referencí. Citování prací také není zcela korektní, v řadě případů je využita nepůvodní citace (např. Martinec et al 2019 pro uvedení epidemiologických dat, Martinec et al 2021 pro podporu informace, že P-gp výrazně snižuje biologickou dostupnost) nebo by již měl být citován nějaký učební text než experimentální práce "Po perorálním podání je však střevní absorpce ovlivněna pre-systémovou eliminací, která může zahrnovat aktivity P-gp a CYP3A4". V úvodu a na straně 12 je řešena absorpce a

metabolismus, ale cílem je spíše popsat děj, který se nazývá presystémová eliminace, jehož jsou tyto dva procesy součástí. Dále je nelogicky (i nechronologicky) zařazena kapitola 3.5.4.1. - 3.5.4.4. do kapitoly 3.5.1. Některé zkratky jsou zavedené a dále v textu nevyužité MUC2 a některé nedefinované LHR-1, NUR77. Font obsahu je jiný než v dalším obsahu. V legendě k obrázku 2 je na rozdíl od zbytku textu používán dolní index v názvech transportérů a v anglických názvech je všude "resistence" místo "resistance". V textu chybí odkazy na tabulky č. 4 a 5.

Dotazy a připomínky:

Prosím o stručné odpovědi!

1. V českém jazyce se používá spíše sirotční nebo osiřelé nukleární receptory? LZE PXR stále považovat za sirotčí nukleární receptor?
2. Jsou membránové transportéry exprimovány pouze ve vyjmenovaných buňkách (enterocyty, hepatocyty, renálních tubulárních epiteliálních buňky a bariérové tkáně) v kapitole 3.2?
3. Všichni zástupci SLC transportérů jsou sekundárně aktivní transportéry, jak je uvedeno v kapitole 3.2?
4. V terapii HIV převažují trojkombinace nebo dvojkombinace antiretrovirotik, mohla byste uvést nějakou užívanou dvojkombinaci?
5. V textu separátně využíváte pojmy konstitutivní androstanový receptor a androstanový receptor (každý pojem má i svou zkratku), jaký je v nich rozdíl?
6. Uvádíte, že v současnosti rozlišujeme pět typů mechanismů indukce a tuto informaci podporujete citací Fuhr 2000 (!). Je toto rozlišení stále aktuální? Je pojem ethanolový typ indukce používán i v dnešní době? Uveďte prosím příklad léčiva s ethanolovým typem indukce.
7. Opravdu máme pouze tři skupiny antiretrovirotik NRTI, NNRTI a PI, jak je uvedeno v kapitole 3.6?
8. ATP ve vzorcích bylo měřeno podle doporučeného protokolu nebo jste metodu pro váš účel modifikovali? Z obrázku 12 není jasné, zda všechny testované řezy splňovaly kritérium min. 2 pmol/ug proteinu. Nebylo by lepší, výsledky uvádět pro jednotlivé řezy zvlášť?
9. Myslíte, že je vhodné uvádět výsledek PCR analýzy na 4 desetinná místa (obr. 19)?
10. Myslíte, že výsledky (ABCB1, CYP3A4) s darunavirem po 12 hodinách mohou být ovlivněny sníženou expresí NR?
11. Funkční studie s rhodaminem nebyly úspěšné, existuje nějaká jiná možnost, jak případnou indukci potvrdit?

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V HK

26. května 2023

podpis oponenta/ky