

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta zvolte typ práce

Rok obhajoby: 2024

Autor/ka práce: **Ivana Lukáčová**

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

Konzultant/ka:

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

Název práce: **Studium interakcí betrixabanu s antiretrovirotiky na modelu střevní bariéry**

Rozsah práce: 69 stran, 19 obrázků, 11 tabulek, >60 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | výborná |
| b) Náročnost použitých metod: | výborná |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | velmi dobré |
| 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: | velmi dobrá |
| 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 zpracovává téma interakcí darunaviru a jejich potenciální vliv na absorpci přímo působícího antikoagulancia betrixabanu. Tromboembolická onemocnění u pacientů s HIV a optimalizace jejich farmakoterapie je aktuálním tématem, které je potřeba řešit, aby byla zajištěna její bezpečnost a maximální efektivita. Práce je napsaná pěkným věcným stylem. V práci se vyskytuje minimum překlepů a občasné nepřesné formulace nijak nebrání pochopení tématu. Celkově se tedy jedná o velmi povedenou práci. Nicméně i přesto mám několik komentářů a otázek.

Dotazy a připomínky:

Komentáře (nemusíte odpovídat):

1. Bylo by lepší používat novější zkratku cART pro kombinovanou antiretrovirální terapii než starší HAART.
2. Inhibitory integrázy jsou v současné farmakoterapii zásadní skupinou, přesto jste jim věnovala nejmenší prostor.

3. Geny by měly být kurzivou, proteiny nikoliv. Např. na str. 19 je zřejmé, že autorka mluví o MRP2 proteinu, ale název ABCC1 je kurzivou.

4. Myslím, že pomocí inhibitorů jste neověřovali funkci tkáně, ale specificky jste se zaměřovali na aktivitu studovaného efluxního transportéru.

5. U experimentů, kde jste testovali životnost řezů pomocí ATP by bylo vhodné odlišit jednotlivé donory, aby byl vidět trend napříč časem a testovanými podmínkami.

Dotazy (prosím o stručné odpovědi):

1. Prosím o upřesnění, zda vyšší riziko tromboembolických onemocnění je spíš důsledek neléčené infekce nebo léčby? Nebo zda i nemoc kontrovaná antiretrovirotiky je spojena s vyšším rizikem? Pokud to způsobují vlastní léčiva, ví se jaká?

2. Mohla byste detailněji vysvětlit pojem uniport? S tím souvisí navazující otázka. Jak se obecně vytváří elektrochemický gradient využívaný sekundárně aktivními transportéry?

3. Obrázek 3 popisuje genové nebo proteinové exprese?

4. Jsou SLC transportéry vždy zodpovědné pouze za vychytávání ve střevu, jak je uvedeno na straně 16?

5. Opravdu farmakokinetické boostery snižují četnost nežádoucích účinků, jak je uvedeno na straně 23?

6. Jaký je důvod, že u darunaviru uvádíte, že vykazuje "krátkodobý inhibiční účinek"? On je přechodný?

7. Nepozorovali jste efekt darunaviru a ani rifampicinu na aktivitu. Důvodů může být více. Technická realizace experimentu (testy s rhodaminem by to mohly naznačovat), málo biologických opakování, vysoká variabilita mezi donory. Je nějaký způsob nebo metoda, jak jinak prokázat indukci P-gp, kromě funkce a analýzy aktivity? Betrixaban není zásadně metabolizován CYP3A4, nicméně darunavir a rifampicin jsou silnými induktory CYP3A4, což může změnit situaci. Myslíte, že tento jev může přispívat k tomu, že jste neviděli efekt indukční efekt darunaviru na úrovni funkce v případě betrixabanu?

8. U obrázků 18 a 19 se jedná o multiple comparison test v porovnání ke kontrole nebo jste porovnávali všechny skupiny mezi sebou?

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V HK

28. května 2022

podpis oponenta/ky