



# UNIVERZITA KARLOVA

## Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

### OPONENTSKÝ POSUDEK NA DIZERTAČNÍ PRÁCI

**Autor práce:** Mgr. Martin Huličiak

**Název práce:** Study of intestinal transporters and their role in drug absorption (Štúdium črevných transportérov a ich roly pri absorpcii liečiv)

**Školitel:** doc. PharmDr. Lukáš Červený, PhD.

**Konzultant:** PharmDr. Ivan Vokřál, PhD.

**Pracoviště:** Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakologie a toxikologie

#### **Vlastní posudek:**

Obhajovaná dizertační práce se zabývá tématem charakterizace vhodných modelů střevní absorpce využitelných pro odhad farmakokinetických interakcí na úrovni střevních transportérů. Jako velké pozitivum vidím, že tato práce, kromě běžně používaného modelu tvořeného Caco-2 buňkami, porovnává také získané výsledky s nálezy na ultratenkých řezech střevní tkáně od potkanů a lidí. Tento model byl výzkumnou skupinou kandidáta zaveden poměrně nedávno a tato dizertační práce přináší řadu vědecky velmi kvalitních, nových nálezů s pravděpodobným klinickým dopadem. U zmíněného modelu je třeba zdůraznit, že kandidát a jeho kolegové ukázali, že tyto řezy při správné manipulaci mají životnosti minimálně 48 hodin a umožňují tak sledovat kromě akutní inhibice P-glykoproteinu či cytochromu P450 i indukci těchto proteinů. Dále autor a jeho kolegové otestovali vliv biologicky relevantních koncentrací řady nových antivirotik na P-glykoprotein za použití dvou modelových látek rhodaminu 123 a klinicky používaného digoxinu. V neposlední řadě také ukázali na mechanismus zajímavé interakce sofosbuviru s prolečivou tenofoviru, která oproti původní hypotéze nespočívá v inhibici transportér(ů) ale v interakce na úrovni metabolismu. Tyto výsledky byly opublikovány ve 4 kvalitních časopisech se souhrnným IF 19,4. Jedna publikace je navíc v jednom z nejlepších časopisů v oboru - *Antimicrobial agents and chemotherapy* (D1). U dvou publikací je kandidát prvním autorem. Z hlediska vědecké kvality se tedy jedná jednoznačně o nadprůměrnou dizertaci.

I z pohledu vlastního zpracování je práce napsaná kvalitně a dává čtenáři dobrý náhled do zkoumané problematiky. V teoretické části Mgr. Huličiak zdařile shrnuje základní charakteristiky tenkého střeva s důrazem na transportéry a metabolizaci, různé techniky používané ke zjištění farmakokinetiky látek na střevní úrovni a podává stručný ale velmi výstižný přehled farmakokinetiky testovaných antivirotik. Obecně je práce napsána dobrou angličtinou s naprostým minimem překlepů a analogických chyb (snad jen Obr.5 – „based on [97]“, s.35 „usege“ a s.53 „efflux in in the intestine“). K formální stránce mám tedy jen velmi drobné připomínky:

- Na str. 11 se píše o lamina propria střevní bariéry „It contains a network of both innate and adaptive immune cells, including neutrophils, T-regulatory cells, dendritic cells, macrophages, and mast cells. Upon exposure to foreign substances, immune cells

quickly and collaboratively work to reduce inflammation.“ – opravdu jde o snížení zánětlivé reakce?

- Na str. 17 u Obr. 4ab postrádám vysvětlení pro EH1/2 a CH1/2.
- Do práce by bylo vhodné přidat alespoň krátký odstavec na transportér MRP2 (ABCC2), speciálně když kandidát uvádí na str. 23 „The International Transporter Consortium has identified ABCB1, ABCG2, and ABCC2 as clinically relevant efflux transporters“
- s.33 – „A meta-analysis conducted in 2016 estimated that approximately 2.3 million individuals are affected by co-infection with HIV and HCV, with 59 % of cases occurring in people who inject drugs“ – předpokládám, „who inject illicit drugs“ or „abuse drugs by intravenous way“
- Poslední práce ve *Frontiers in Pharmacology* má dodatkový materiál, ten by také měl být součástí dizertace.

K práci mám následující dotazy

- Kandidát a jeho kolegové otestovali řadu antivirotik a jejich vliv na P-glykoprotein přes 2 substráty na Caco-2 modelu, u potkaních ultratenkých řezů a u lidských řezů z lačnicku (případně z kyčelníku). Tyto rozdíly jsou diskutovány ale nejlepší porovnání těchto nálezů nabízí korelační analýza mezi výsledky získanými na těchto různých modelech. Vyzkoušel kandidát zanalyzovat takto výsledky ?
- Jaké byly indikace pacientů, u kterých byly provedeny pankreatoduodenektomie a ileektomie, a tím pádem bylo možné získat reálné lidské biologické vzorky.
- U práce ve *Pharmaceuticals* se v tabulce č.5 uvádí, že druhý pacient užíval diosmin a flavonoidy. Může to kandidát dovysvětlit?

Závěrem shrnuji, že Mgr. Huličiak kompletně splnil podmínky kladené na dizertační práci. Je třeba také zdůraznit, že všechny 4 přiložené články, které jsou hlavním podkladem jeho dizertační práce jsou velmi přínosné pro vědeckou veřejnost a mohou mít také výrazný klinický dopad. Jeho dizertační práci tedy bezpodmínečně doporučuji k obhajobě jako podklad k získání titulu Ph.D.

V Hradci Králové 10.května 2024

.....

Prof. PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

Katedra farmakologie a toxikologie