

## Oponentský posudek

na disertační práci Mgr. Zuzany Vackové na téma:  
„Význam transportních proteinů a biotransformačních enzymů pro ochrannou funkci  
placenty“

Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Katedra farmakologie a toxikologie

Oponent: Doc. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D., Univerzita Karlova v Praze, Lékařská  
fakulta v Hradci Králové, Ústav farmakologie, Šimkova 870, 500 38 Hradec  
Králové

Posuzovaná disertační práce má charakter komentovaného souboru 3 prací publikovaných v recenzovaných časopisech s vysokým IF v rozmezí 1,951-3,956. Spis má celkem 73 stran, z toho je 31 stran úvodu, přehledu použitých metod, definic cílů a seznamu literatury s významným zastoupením literárních odkazů z posledních 5-ti let. Další text práce zahrnuje komentovaný soubor 3 prací, u 1 z nich je Mgr. Vacková prvním autorem.

Téma práce je oborově a medicínsky aktuální a metodicky náročné na řešení. Autorka si dala za cíl hodnocení role efluxních transportérů a biotransformačních enzymů v detoxikační funkci placenty. Konkrétní práce byly zaměřeny na studium exprese a funkce molekul BCRP (Breast cancer resistance protein) a 11 $\beta$ -HSD (11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenasa) v placentě. Tím doktorandka navázala na dlouholeté úsilí celé pracovní skupiny v oblasti hodnocení mechanismů zapojených do transplacentárního prostupu léčiv. Za tímto účelem byla použita hodnotná kombinace *in vivo* a *in vitro* metod spojujících informace o expresi sledovaných molekul s funkčními testy, na kterých se autorka podílela odpovídajícím způsobem.

Z prioritních výsledků v práci uvedených a dosažených Mgr. Vackovou lze z těch nejvýznamnějších uvést:

- 1) Popis dvojí funkce BCRP transportéru v prostupu léčiv „placentární“ bariérou: I) omezuje průchod substrátů z krve matky do plodu a II) aktivně akceleruje vylučování léčiva již přítomného v krvi plodu.
- 2) Průkaz významné role 11 $\beta$ -HSD na metabolismu glukokortikoidů v placentě. Současně byly popsány změny aktivity enzymu během těhotenství a vlivem podání potentních syntetických steroidů (dexametazonu a betametazonu).

Tato originální data představují významný příspěvek k současným poznatkům v dané problematice, což dokazuje rychlá a intenzivní citační odezva publikovaných článků navzdory jejich recentnosti (byly publikovány v letech 2006-2009) – v současnosti registrováno 17 citačních ohlasů. Formální stránka práce je rovněž na velmi vysoké úrovni.

S ohledem na náročné recenzní řízení u jednotlivých časopisů, kde byly práce publikovány, lze jenom ocenit promyšlenost a propracovanost provedeného výzkumu. K práci mám proto jenom dvě otázky:

- Je v současnosti známo, jak se na transplacentárním prostupu léčiv podílí další přenašeče (kromě BCRP a P-GP), zejména z rodiny SLC?

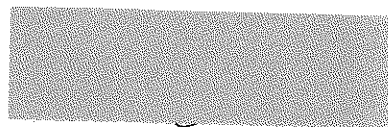
- Byly popsány i indukční interakce na podkladě zvýšení aktivity některého ze zapojených transportérů?

**Závěr:**

K posouzení předložená disertační práce má vysokou odbornou úroveň, tematika práce je aktuální z hlediska oboru farmakologie a přináší řadu nových poznatků. Výsledky uvedené v práci a dosažené při řešení grantových projektů byly publikovány v předních světových farmakologických časopisech. Práce přináší také významné impulsy pro další směřování výzkumu při řešení této významné problematiky.

Závěrem konstatuji, že Mgr. Zuzana Vacková jednoznačně prokázala, že má hluboké teoretické a literární znalosti řešené problematiky, že ovládá vědecké metody pro hodnocení vlastností molekul se zásadním podílem na farmakokinetice léčiv. Při řešení výzkumných projektů dosáhla významné výsledky, které prošly náročným recenzním řízením před jejich publikací v časopisech s IF a již získaly řadu citačních ohlasů. Z výše uvedených důvodů jednoznačně doporučuji disertační práci Mgr. Zuzany Vackové k obhajobě.

V Hradci Králové dne 10.8.2009



Doc. MUDr. Stanislav Mičuda, PhD.