

## Oponentský posudek disertační práce

**Název práce:** Studium lékových interakcí na úrovni jaterních a renálních transportních proteinů  
**Autor práce:** Mgr. Leoš Fuksa  
**Pracoviště:** Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, katedra farmakologie a toxikologie  
**Obor:** Farmakologie a toxikologie  
**Školitel:** doc. PharmDr. František Štaud, Ph.D.  
**Školitel-specialista:** doc. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D.  
**Oponent:** prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc., katedra toxikologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové

### Celkové zhodnocení práce:

K oponentuře předložená disertační práce Mgr. Leoše Fuksy „Studium lékových interakcí na úrovni jaterních a renálních transportních proteinů“ je zpracována formou komentáře k šesti pracím, které vyšly v časopisech s recenzním řízením, z toho je 5 prací, které vyšly v časopisech s IF. Řešení tematiky disertační práce bylo finančně podpořeno výzkumným záměrem MŠMT 0021680820 a granty COST IPO50CO61 a GAUK 116807/C/2007.

Zvolené téma disertační práce je medicínsky i oborově významné. Studium lékových interakcí na úrovni jaterních a renálních transportních proteinů zahrnuje metody analyzující metabolické a farmakokinetické vlastnosti léčiv. Popis a bližší porozumění problematiky farmakokinetických lékových interakcí zásadním způsobem přispívá ke zvýšení bezpečnosti farmakoterapie.

V úvodu práce je vyčerpávajícím způsobem popsána vlastní problematika farmakokinetických lékových interakcí a význam aktivního transportu pro farmakokinetiku léčiv, dále jsou charakterizovány 2 skupiny transportérů (SLC transportní proteiny a ABC transportní proteiny). Dále je popsána úloha transportérů v eliminaci léčiv v jednotlivých orgánech (játra, ledviny, střevo) a bariérových funkcí transportérů v mozku, placentě a gonádách. Dále jsou uvedeny informace o faktorech ovlivňujících expresi a funkci transportérů jako zdroj lékových interakcí. Pro farmakologický výzkum aktivního transportu a potenciálních kinetických interakcí (in vitro, in situ a in vivo modely) je prezentována kapitola o možnostech výzkumu lékových interakcí na úrovni aktivního transportu.

Vedle citací dnes již klasických prací je podstatná část literatury z posledních pěti let, to svědčí o přetrvávajícím a aktuálním vědeckém a medicínském významu tohoto tématu nežádoucích lékových interakcí farmakologického pre / klinického výzkumu.

Cíle práce vycházejí z hypotézy, že modulace funkce transportních proteinů může být u řady léčiv příčinou klinicky významných lékových interakcí a tím i bezpečnosti farmakoterapie. Vlastní cíle práce, která využívá pro zkoumání a popis mechanismů lékových interakcí na transportních proteinech in vivo modelu potkana, jsou celkem čtyři. Cíle jsou konkrétní a zaměřeny výhradně k tématu práce.

Vlastní výsledková část práce (šest časopiseckých publikací) je komentována uvedením podílu disertanta na jednotlivých publikacích. Tato kapitola dosvědčuje nejen samostatnost disertanta realizovat náročné metodické postupy a dosažené výsledky prezentovat v kvalitních odborných časopisech, ale také schopnost pracovat týmově nejen na pracovištích školící instituce, ale na jiných významných vědecko výzkumných pracovištích.

V práci in extenzo uvedené publikace, jejich zaměření, odbornou úroveň a význam přinesených výsledků, není nutné komentovat, protože před vlastním otištěním práce prošly náročným recenzním řízením. Rozsah IF časopisů je 1,542-3,287.

Souhrn práce výstižně charakterizuje dosažené výsledky a význam farmakokinetických interakcí, kdy prokázaným mechanismem je snížení nebo zvýšení modulace aktivního transportu léčiva způsobené podáním léčiva jiného. Výsledky práce přinášejí přesvědčivé podklady pro nezbytnost realizace in vivo studií při hodnocení vlivu exogenních látek na aktivitu transportérů v eliminačních orgánech. Svědčí proto zcela originální výsledky dosažené pro široce terapeuticky používaná léčiva jako jsou dexamethason a amiodaron.

K předložené práci a výzkumně řešené problematice nemám zásadní připomínky.

### **Konstatování**

Oponovaná disertační práce má vyvážený obsah, je bez formálních a věcných nedostatků. Je napsaná přehledně, srozumitelně, po formální stránce má požadovanou úroveň. Téma práce je medicínsky a oborově velmi aktuální. Po vědecké stránce práce přináší řadu nových výsledků. Tím, že výsledky v práci obsažené byly již publikovány v časopisech s IF (disertant je ze šesti prací 1. autorem u třech prací, u dalších tří prací je 2. autorem, IF časopisů je od 1.542 do 3.287), je doložena odborná kvalita výsledků uvedených v disertační práci. Konečně vědeckou a odbornou úroveň disertanta dokládá spoluautorství v dalších 7 pracech v publikovaných v časopisech s IF. Výsledky práce byly předneseny na řadě odborných konferencích doma i v zahraničí. Pro řešení problematiky byly použity odpovídající literární poznatky, moderní metodické postupy, řada výsledků uvedených v disertační práci je nových, jejich interpretace je věcná, vědecky odpovídající. Předložené výsledky jednoznačně rozšiřují současnou úroveň poznání v řešené oblasti výzkumu a přispívají tak k dalšímu rozvoji celého oboru experimentální farmakologie a mají přínos i pro farmakologii klinickou.

### **Závěr**

Oponovaná práce Mgr. Leoše Fuksy „Studium lékových interakcí na úrovni jaterních a renálních transportních proteinů“ splňuje v plném rozsahu požadavky na disertační práci. Práce dokládá schopnost disertanta úspěšně řešit vědecké problémy, využívat k tomu literární prameny, odpovídající moderní postupy a metody, navazovat pracovní kontakty pro řešení výzkumné problematiky s jinými pracovišti a vlastní dosažené výsledky pak na odpovídající úrovni vyhodnocovat, prezentovat a publikovat. Disertační práce má nejen hodnotu odpovídající úrovně kvalifikační práce, ale má i potřebný vědecký přínos pro rozvoj oboru.

**Doporučuji**, aby disertační práce byla přijata jako podklad pro další řízení k udělení titulu Ph.D.

V Hradci Králové dne 2.3.2010

prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.