

OPONENTSKÝ POSUDEK

doktorské dizertační práce

„Interakce antimikrobiálních látek s lékovými ledvinnými transportními systémy *in vitro*“

Autor práce: Mgr. Jana Mandíková

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

Školitel: doc. PharmDr. František Trejtnar, Ph.D., Katedra farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Oponent: Doc. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D., Ústav farmakologie, UK LF v Hradci Králové

Obecná charakteristika práce:

Předložená dizertační práce představuje plnohodnotný spis obsahující všechny předepsané náležitosti. Celkový rozsah práce je 149 stran včetně 33 obrázků a 13 stránek citací a relevantních odkazů. Současně jsou přiloženy 2 publikace v časopisech s vyšším IF (u jedné je předkladatelka prvním autorem), které tvoří faktický základ předkládaného textu. V tomto směru byla role oponenta výrazně zjednodušena, jelikož prezentované výsledky prošly náročným revizním procesem v rámci přijetí k publikaci v časopisech s IF.

Zhodnocení dizertační práce:

V **úvodní kapitole** se autorka postupně detailně zabývá problematikou ledvinné exkrece léčiv, mechanismy lékového poškození ledvin a lékových interakcí s odpovídajícím zacílením na lékové transportéry. Následuje charakteristika farmakologických vlastností zkoumaných látek. Úvod poskytuje dostatečný podklad pro formulaci cílů práce a náležitý výběr odpovídajících metodologických postupů.

Cíle práce jsou formulovány jasně se směřováním na postupné zavedení vhodných *in vitro* metod a zhodnocení interakčního potenciálu vybraných antivirotik a amfotericinu B.

Metody jsou detailně popsány, včetně způsobu jejich zavedení. Podstatu tvořily transportní studie prováděné *in vitro* na vhodných buněčných liniích po transfekci odpovídajícím lidským genem. Úspěšnost transfekce byla poté verifikována Western blotem. Přenos přes buněčnou membránu a vzájemné interakce byly hodnoceny za použití radioaktivně značených substrátů.

Výsledková část představuje extenzi dat publikovaných v přiložených 2 pracích a přináší řadu zajímavých výsledků ohledně transportu a inhibičního vztahu entecaviru, adefoviru, tenofoviru, cidofoviru a dalších nových acyklických nukleosidových fosfonátů, jakož i amfotericinu B, k vybraným důležitým transportérům z SLC a ABC rodin.

Učiněné **závěry** odpovídají dosaženým výsledkům.

Po formální stránce má práce dobrou úroveň, má logické členění, je napsána přehledně a má odpovídající grafickou a obrázkovou dokumentaci.

Připomínky oponenta:

Nijak neovlivňují kvalitu celé práce.

- Při vysvětlování principů ledvinné eliminace léčiv došlo na str. 8 k trochu zkomplikování definice ledvinné clearance léčiv, která je pak prezentovaná jako „objem plasmy, obsahující určité množství látky, která je vyloučena ledvinami za jednotku času“. Možná, že lepší je do budoucna používat objem plazmy očištěný ledvinami od sledované látky za jednotku času.

Dotazy oponenta:

- Je známo jak hodnocená antivirotika interagují s dalšími důležitými lékovými transportéry z podrodin Multidrug resistance-associated (MRPs) a Multidrug and toxic compound extrusion (MATEs) proteinů?
- Na rozdíl od transfekovaných linií se mi u P-gp a BCRP exprimujících linií nepodařilo dohledat verifikaci přítomnosti těchto transportérů Western blotem. Mají autoři tato data k dispozici?
- Proč byly téměř pro každý transportér používány jiné „mateřské“ buněčné linie?

Zhodnocení publikační aktivity autora:

Předložená dizertační práce má základ ve dvou velmi kvalitních publikacích v časopisech s IF. Nicméně Mgr. Mandíková je spoluautorkou dalších 16 prací v časopisech s IF, které celkově nalezly již 25 citačních ohlasů (dle WoS bez autocitací). To je dokladem systematické a vysoce kvalitní vědecké práce předkladatelky.

Souhrnné hodnocení práce - závěr:

Hodnocená dizertační práce a související vědecká aktivita Mgr. Jany Mandíkové dle mého názoru ve všech objektivních ukazatelích výrazně naplňuje požadavky stanovené pro úspěšnou obhajobu kvalifikačního spisu této kategorie. ***Doporučuji proto kladné přijetí dizertační práce*** a její podstoupení k dalšímu řízení, jehož zakončením bude udělení hodnosti PhD.

V Hradci Králové dne 4.8.2014

Doc. MUDr. Stanislav Mičuda, PhD.

Ústav farmakologie

UK v Praze, LF v Hradci Králové