



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

500 05 Hradec Králové, Heyrovského 1203, Česká republika, <http://www.faf.cuni.cz>

tel. +420495067111, fax +420495518002

---

V Hradci Králové, 22. 08. 2014

**ŠKOLITELSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE**

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

**Doktorandka: Mgr. Jana MANDÍKOVÁ**

Mgr. Jana Mandíková, absolventka magisterského studijního programu Farmacie, studijního oboru Farmacie na Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové v letech 2003-2008, zahájila prezenční doktorské studium ve studijním programu Farmacie, studijním oboru Farmakologie a toxikologie 1. října 2008. V roce 2009, po získání příslušné akreditace studovaného oboru od MŠMT, požádala Mgr. Mandíková o převedení ze tříletého PGS studia na studium čtyřleté. V roce 2012 z důvodu nástupu do zaměstnaneckého poměru na Farmaceutické fakultě UK požádalo o změnu prezenční formy studia na studium kombinované (od 1.4. 2012).

V *prvním ročníku* studia (2008/2009) se doktorandka zúčastnila několika nezbytných školicích akcí, které byly důležité pro její následující práci v laboratořích pracoviště. Absolvovala školení o práci s geneticky modifikovanými organizmy (2.2. 2009) a specializační kurs s následným získáním osvědčení o odborné způsobilosti k řízení, provádění a kontrole pokusů na zvířatech podle § 17odst. 1 zákona č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání (10.-12.3 a 24.-26.3 2009). Dále se účastnila workshopu, který byl zaměřen na metodu direct PCR (12.5. 2009), a semináře Buněčné kultivace a nukleofekce (9.6.2009).

Doktorandka v tomto období začala zavádět a optimalizovat metody pro studium transportních mechanismů léčiv na buněčné úrovni. Především se soustředila na zavádění transfekčních metod a metod pro stanovení exprese vybraného transportního systému pomocí metody Western blot.

Dále se doktorandka účastnila semináře Principy úspěšného publikování v odborném časopise na prahu 21. století (18. 6. 2009) a XXXI. pracovních dnů sekce radiofarmacie ČLS JEP a Oddělení nukleární medicíny FN Hradec Králové (3.-5. 6. 2009).

Doktorandka se podílela jako spoluautorka na vypracování rukopisu práce publikované v odborném časopise (Ceska Slov Farm 2009,58:208-11). Dále byla spoluautorkou tří posterových sdělení, které byly prezentovány na odborných konferencích (viz seznam výstupů z konferencí uvedený v disertační práci).

Ve *druhém ročníku* studia (2009/2010) Mgr. Mandíková úspěšně vykonala dílčí zkoušku z předmětu Obecná farmakologie (23. 10. 2009) a z předmětu Radiofarmaka (26. 11. 2009). V tomto období absolvovala dále povinné školení o práci s geneticky modifikovanými organismy (8. 3. 2010).

V závěru tohoto ročníku (1. 9. 2010) nastoupila doktorandka na 4 měsíční stáž ve Španělsku na Universitat de Barcelona (Facultat de Biologia, Departament de Bioquímica y Biologia Molecular) v Madridu.

Během 2. ročníku studia doktorandka pracovala dále na zavádění a zdokonalování metod pro studium transportu léčiv a dalších xenobiotik. Zabývala se především stanovením exprese megalinového transportního systému u vybraných buněčných linií reprezentujících ledvinnou tkáň. Podílela se dále na stanovení cytotoxicity souboru látek, které byly syntetizovány na Katedře anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty.

V tomto ročníku studia byla doktorandka první autorkou dvou odborných sdělení, která byla prezentována na 59. Farmakologických dnech v Bratislavě (2.-4. 10. 2009) a na 60. Farmakologických dnech v Hradci Králové (15.-17. 9. 2010) ve formě posteru. Dále byla v tomto období spoluautorkou dalších šesti plakátových sdělení na odborných konferencích (viz seznam výstupů na konferencích uvedený v disertační práci).

Nad rámec doktorského studia se Mgr. Mandíková podílela na výuce praktických cvičení z předmětu Radiofarmaka pro pregraduální studenty oboru Farmacie.

Ve *třetím ročníku* studia (2010/2011) Mgr. Mandíková úspěšně vykonala dílčí zkoušku z anglického jazyka (9.2. 2011). V tomto ročníku absolvovala další školení o práci s geneticky

modifikovanými organismy (24. 1. 2011) a seminář firmy PROMEGA (GLOMAX Seminar Tour 2011 - 18.4. 2011).

V prvním období tohoto ročníku zakončila doktorandka úspěšně čtyřměsíční stáž ve Španělsku (1.9. 2010-31.12. 2010) na Universitat de Barcelona (Facultat de Biologia, Departament de Bioquímica y Biologia Molecular) v Madridu pod vedením prof. Pastor-Anglady a dr. Arimany. Závěrečné hodnocení bylo kladné s tím, že podstatně přispěla k úspěšnému provedení studií, do kterých se zapojila.

Po návratu ze zahraniční stáže se Mgr. Mandíková věnovala experimentální práci zaměřené na studium transportních mechanismů antivirotika entecavir a dalších modelových látek ledvinným transportérem OAT1 in vitro. Optimalizovala metodu přechodné transfekce s použitím buněčné linie HeLa a vypracovávala transfekční metody pro další transmembránové influxní transportéry. Vedle této hlavní činnosti provedla i stanovení cytotoxicity řady nových vývojových látek zacílených na antimikrobiální účinek, které byly syntetizovány na Katedře anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty.

V tomto roce studia se stala Mgr. Mandíková spoluautorkou dvou odborných publikací (Ceska Slov Farm 2011, 60:7-10; Carbohyd Polym 2011, 83:1901-7 - viz seznam publikovaných prací v disertační práci).

Doktorandka se též účastnila 1. Postgraduální vědecké konference Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové (1.-2.2. 2011) jako hlavní autorka jedné přednášky. Dále prezentovala jedno posterové sdělení na 61. Česko-slovenských farmakologických dnech v Brně (14.-16.9. 2011) a byla spoluautorkou dalších tří plakátových sdělení na této konferenci.

V roce 2011 se stala Mgr. Mandíková řešitelem grantu GA UK 360811/FaF/C-LEK „Studium mechanismů ledvinného membránového transportu antivirotik in vitro s využitím buněčných modelů“ s celkovou dobou řešení 3 roky.

Nad rámec doktorského studia se Mgr. Mandíková podílela na výuce praktických cvičení z předmětu Radiofarmaka pro pregraduální studenty oboru Farmacie.

Ve *čtvrtém roce* (2011/2012) studia Mgr. Mandíková vykonala úspěšně státní doktorskou zkoušku v oboru Farmakologie a toxikologie (4.11. 2011). Účastnila se též školení o práci s geneticky modifikovanými organismy (26.3. 2012).

Doktorandka pokračovala v experimentálním studiu transportu antivirotik vybranými ledvinnými transportními systémy in vitro a zahájila studie zaměřené na interakce amfotericinu B s ledvinnými transportéry. Experimentálně studovala jak influxní, tak efluxní transportní mechanismy, které by se mohly podílet na distribuci a exkreci amfotericinu B a jeho klinicky

používané podoby v komplexu s deoxycholátem v ledvinné tkáni. Vedle této hlavní činnosti se zabývala i stanovením cytotoxicity řady nových vývojových látek s potenciální antimikrobiální aktivitou, které byly syntetizovány na Katedře anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty UK.

V tomto ročníku se aktivně zúčastnila jako prezentující autorka konferencí 17th North American Regional Meeting of International Society for the Study of Xenobiotics, která se konala ve dnech 16.-20. 11. 2011 v Atlantě (USA), a 6th European Congress of Pharmacology v Granadě (Španělsko) ve dnech 17.-20. 7. 2012. Na konferenci 62. Česko-Slovenské farmakologické dny v Košicích (25-27. 6. 2012) prezentovala další posterové sdělení, jehož byla první autorkou.

Doktorandka vystoupila s přednáškou na 2. Postgraduální vědecké konferenci Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové (31.1.-1.2. 2012). Na této konferenci byla ještě spoluautorkou dalších dvou sdělení.

V *pátém roce studia* (2012/2013) pokračovala v další experimentální práci zaměřené na amfotericin B a jeho transportní mechanismy v ledvinných buňkách. Zaměřila se na možné interakce se současně podávanými léčivými ze skupiny antivirotických účinných látek. Na základě získaných experimentálních dat sestavila manuskript pro publikaci týkající se interakcí antivirotických ze skupiny acyklických nukleosidových fosfonátů s transportéry v ledvinách, který byl odeslán k publikaci do časopisu Toxicology a zde publikován (viz níže).

Doktorandka se účastnila kvalifikačního kursu radiační ochrany a úspěšně složila následnou odbornou zkoušku před odbornou zkušební komisí SÚJB (20. 5. 2013), a tím získala oprávnění zvláštní odborné způsobilosti k vykonávání řídicích činností při práci s radioaktivními zářiči. Opět se zúčastnila kursu pro práci s GMO (25. 2. 2013).

Během tohoto roku studia se zúčastnila jako prezentující autor mezinárodní konference s názvem BioMedical Transporters, která se konala ve Sv. Mořici (Švýcarsko) ve dnech 11.-15. 8. 2013, a domácí konference 63. Česko-Slovenské farmakologické dny v Olomouci (11.-13. 9. 2013).

Při vědecké práci se věnovala i pedagogické činnosti při výuce pregraduálních studentů na Farmaceutické fakultě UK. Vedla výuku seminářů z povinných předmětů Farmakologie II a Radiofarmaka.

V *posledním roce studia* (2013/2014) pokračovala doktorandka ve výzkumné práci, zaměřené na transportní ledvinné mechanismy chemoterapeutik a věnovala se sestavování další publikace, založené na dosažených výsledcích. Vedle publikace, které souvisejí s předmětem

disertační práce, se podílela na několika dalších publikacích s IF s jiným zaměřením. (viz seznam publikovaných prací v disertační práci).

Účastnila se aktivně 4. postgraduální vědecká konference Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové, která se konala ve dnech 28.-29. 1. 2014.

V rámci pedagogické činnosti vedla výuku seminářů z profilových předmětů Farmakologie I a Farmakologie II, výuku povinného předmětu Dozimetrie a praktická cvičení předmětu Radiofarmaka u pregraduálních studentů oboru Farmacie.

Mgr. Jana Mandíková vypracovala disertační práci s názvem „*Interakce antimikrobiálních látek s lékovými ledvinnými transportními systémy in vitro*“. Výsledky této disertační práce jsou podstatnou součástí dvou publikací v odborných časopisech s impaktním faktorem. U první práce, která již byla publikována v časopise Toxicology (IF<sub>2013</sub> = 3,745) v roce 2013 je doktorandka první autorkou, u druhé práce, která byla akceptována k publikaci (24. 6. 2014) v časopise Antimicrobial Agents and Chemotherapy (IF<sub>2013</sub> = 4,451), je druhým autorem. V obou publikovaných pracích byl její podíl na získání experimentálních dat a sestavení rukopisu podstatný. Vedle toho je doktorandka spoluautorkou dalších dvanácti prací v časopisech s impaktním faktorem.

Výsledky předložené v disertační práci Mgr. Jany Mandíkové svědčí o její schopnosti samostatné vědecké práce. Tato skutečnost byla dokumentována samostatným postupem při formulaci a provádění výzkumné práce, dále řadou aktivních vystoupení na vědeckých konferencích a úspěšným publikováním odborných článků v renomovaných odborných časopisech. Důležitá je i její schopnost týmové práce a kooperace s dalšími vědeckými týmy. Nutné je vysoce ocenit i její odborné jazykové schopnosti a pedagogické schopnosti, které osvědčila při výuce i při výzkumné práci. Vědeckou činnost na našem pracovišti hodnotím jako vysoce nadprůměrnou. Její práce vedla k zavedení a optimalizaci řady nových experimentálních metod, které se dnes v laboratořích našeho týmu rutinně využívají. Jednoznačně proto doporučuji předloženou disertační práci k obhajobě jako podklad pro udělení akademického titulu Ph.D. dle § 47, odst. 5 zákona o vysokých školách (č. 111/1998 Sb) po úspěšně vykonané obhajobě.

.....  


Doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.

školitel