

OPONENTSKÝ POSUDEK

doktorské dizertační práce

„Mechanismy membránového transportu radioaktivně značených receptorově specifických peptidů v ledvinách“

Autor práce: PharmDr. Marie Volková

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

Obecná charakteristika práce:

Předložená dizertační práce obsahuje všechny předepsané náležitosti. Celkový rozsah práce je 114 stran včetně 35 obrázků, 14 tabulek a 13 stránek citací. Na závěr práce je přiložen seznam všech vědeckých výstupů autorky a 2 prvoautorské publikace v časopisech s IF 2,41 a 1,27, které tvoří faktický základ předkládaného textu. Z toho důvodu byla práce oponenta výrazně zjednodušena, výsledky již prošly náročným přijímacím řízením v daných časopisech.

Zhodnocení dizertační práce:

V **úvodní kapitole** se autorka postupně detailně zabývá problematikou receptorově specifických radiopeptidů a jejich využitím v medíně. Pozornost je věnována analogům somatostatinu, cholecystokininu, gastrinu a bombesinu. Následuje přehled dostupných radionuklidů s jejich diagnostickou a terapeutickou aplikovatelností s náhledem do možností jejich syntézy. V poslední části teoretického úvodu se autorka věnuje farmakokinetice radiopeptidů s detailním popisem mechanismů, které by se mohly zapojovat do rychlé eliminace těchto látek. Celkově úvod poskytuje dostatečný podklad pro formulaci cílů práce a náležitý výběr odpovídajících metodologických postupů.

Cíle práce logicky navazují na recentní problémy popsané v teoretickém úvodu práce. Smyslem bylo posoudit zapojení relevantních transportních mechanismů v ledvinách do uptake a sekrece radiopeptidů a jejich metabolitů. Významným cílem bylo zejména hodnocení podílu megalinu a fluidní endocytózy.

Metody odpovídají cílům práce, jsou detailně popsány včetně způsobu jejich zavedení. Ocenit lze spektrum použitých metod od přípravy radionuklidů, přes *in vitro* a *in vivo* modely až po analytickou část.

Výsledková část koresponduje s daty prezentovanými v přiložených prvoautorských publikacích. Postupně je prezentován postup kontroly syntézy radiopeptidů a jejich metabolitů, jejich interakce s hOAT1, hOCT2, PGP a BCRP transportéry, transport zprostředkovaný megalinem a fluidní endocytózou a nakonec *in vivo* kinetika.

Učiněné **závěry** odpovídají dosaženým výsledkům a práce jednoznačně ukázala význam hodnocených mechanismů endocytózy pro vstup radiopeptidů a jejich metabolitů do ledvinných buněk. Řada zjištěných skutečností je nových a přináší důležité poznatky v dané problematice.

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

Dotazy oponenta:

- Široký záběr použitých metodik evokuje otázku, jaký byl podíl autorky na jednotlivých aktivitách? Mohla by autorka specifikovat?
- Mohla by autorka během obhajoby krátce komentovat roli megalinového systému a fluidní endocytózy pro renální exkreci léčiv?
- U HPLC kontroly kvality nebyl popsán způsob detekce – mohla by autorka doplnit?
- Jsou známa nějaká data o cytotoxicitě sledovaných radiopeptidů na hodnocených buněčných modelech? Jakým způsobem byla vybírána vhodná dávka/koncentrace radiopeptidu pro *in vitro* testování?
- Existují nějaké modelové substráty pro megalinem zprostředkovanou endocytózu a pro fluidní endocytózu, které by v daných modelech mohly sloužit jako pozitivní kontrola funkčnosti těchto systémů?
- Jaká je situace s možným použitím inhibitorů sledovaných endocytóz *in vivo* např. u potkanů? Byly někdy takto hodnoceny změny kinetiky některého z jejich substrátů?


Zhodnocení publikační aktivity autora:

Předkladatelka dizertační práce je prvním autorem u 2 a spoluautorem u 8 dalších impaktovaných prací (5 s IF nad 3,5). Navíc tyto práce našly již 38 citačních ohlasů. To je dokladem systematické a vysoce kvalitní vědecké práce autorky.

Souhrnné hodnocení práce - závěr:

Hodnocená dizertační práce a související vědecká aktivita PharmDr. Marie Volkové více než bohatě splňuje všechny oficiální požadavky nutné pro úspěšnou obhajobu kvalifikačního spisu této kategorie. **Doporučuji proto kladné přijetí dizertační práce** a její podstoupení k dalšímu řízení, jehož zakončením bude udělení titulu PhD.

V Hradci Králové dne 14.12.2015


Prof. MUDr. Stanislav Mičuda, PhD.
Ústav farmakologie
UK v Praze, LF v Hradci Králové