

Posudek oponentky habilitační práce

Masarykova univerzita

Fakulta	Lékařská fakulta MU
Habilitační obor	Lékařská farmakologie
Uchazeč	PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.
Pracoviště	Farmakologický ústav LF MU
Habilitační práce	Stanovení fenotypu enzymů cytochromu P450 pomocí modelových substrátů pro klinické a experimentální použití

Oponent	Doc. RNDr. Eva Anzenbacherová, CSc.
Pracoviště	Ústav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta, Univerzita Pavlova v Olomouci

Habilitační práce dr. Juřici se zabývá problematikou stanovení fenotypu různých forem cytochromů P450 s využitím modelových substrátů pro klinické i experimentální aplikace. Jedná se o téma velmi zajímavé a aktuální, zvláště v době, kdy nové léčebné přístupy, včetně farmakoterapie, směřují k personalizaci medicíny. Práce je rozdělena do tří hlavních tematických kapitol, jejichž součástí je krátký teoretický úvod k dané problematice, komentář k publikovaným výsledkům a samotné publikace odpovídající tématu.

V první části se autor věnuje metodickým přístupům při stanovení metabolického fenotypu několika významných cytochromů P450 (CYP3A, CYP1A2, CYP2C6/11 a CYP2C9) s využitím různých analytických technik jako je vysokoúčinná kapalinová chromatografie nebo micelární elektrokinetická kapilární chromatografie. Je zde také řešena otázka současného stanovení enzymové aktivity několika cytochromů P450 u jednoho jedince, včetně hodnocení pozitiv a negativ tohoto přístupu.

Druhá část práce je zaměřena na sledování aktivity cytochromů P450 v rámci experimentální farmakologie. Zde je přiloženo několik publikací, kde je sledován efekt aplikace přírodních látek (třezalka tečkovaná, polyfenolické extrakty vinné matoliny) nebo léčiv (metamfetamin, fluoxetin, memantin, methanandamid) na aktivitu různých forem cytochromů P450. Z mého pohledu oceňuji zejména velmi pracný a experimentálně náročný způsob sledování metabolické aktivity cytochromů P450 v perfundovaných potkaních játrech. Tento metodický přístup dává možnost sledovat metabolické aktivity cytochromů P450 komplexně, se zapojením transportních systémů i enzymů 2. fáze.

Tématem poslední kapitoly jsou klinické aplikace stanovení fenotypu cytochromů P450. Pozornost je zde věnována hlavně formě CYP2D6. Výsledky získané v publikacích přiložených k této kapitole mají jednoznačný klinický výstup a mnohá data mohou být využita při nastavení správné farmakoterapie u pacientů.

Výsledky získané při řešení problematiky v předložené habilitační práci jsou na vysoké vědecké úrovni, o čemž svědčí jejich publikování ve kvalitních časopisech s impakt-faktorem.

Formální zpracování habilitační práce je na velmi dobré úrovni, nemám k němu žádné připomínky, drobné překlepy se vyskytují v průvodním textu minimálně.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:

1. Jaký je váš osobní názor na použití směsi substrátů různých forem cytochromů P450, tzv. koktejlů, na stanovení aktivit studovaných forem např. u hepatocytů?
2. U studia vlivu metamfetaminu bylo v kapitole 3.2 popsáno, že vlivem akutního i 6tidenního subchronického podání této látky dochází ke zvýšení aktivity odpovídající formy CYP2D u potkana. Jaké máte pro tento výsledek vysvětlení? U člověka je tato forma cytochromu P450 považována za neindukovatelnou.

Závěr:

Habilitační práce dr. Juřici s názvem „Stanovení fenotypu enzymů cytochromu P450 pomocí modelových substrátů pro klinické a experimentální použití“ splňuje požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Lékařské farmakologie. Předloženou habilitační práci hodnotím jako kvalitní podklad pro řízení k udělení vědecko-pedagogického titulu “docent”.

V Olomouci dne 13.1.2014

Doc. RNDr. Eva Anzenbacherová, CSc.

