

## **Oponentský posudek habilitační práce**

**Uchazeč:** PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

**Pracoviště:** Masarykova Univerzita, Lékařská fakulta

**Habilitační práce:** Stanovení fenotypu enzymů cytochromu P450 pomocí modelových substrátů pro klinické a experimentální použití.

**Oponent:** doc. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.

**Pracoviště:** Farmakologický ústav 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Habilitační práce je sestavena jako komentovaný soubor 14 publikovaných originálních prací otištěných v časopisech s IF v rozsahu 0,6-3,0. PharmDr. Juřica je dále autorem/spoluautorem řady dalších publikací, které nejsou zahrnuty v habilitační práci. Množství kvalitních publikací dává samo o sobě záruku, že prezentované výsledky jsou hodnotné a zapadají do kontextu poznání ve zkoumané oblasti.

Předkládaná habilitační práce má adekvátní formu i rozsah (143 stran textu). Práce je psaná v češtině, je zpracovaná a řazená běžně používaným způsobem pro komentovaný soubor prací. Práce zahrnuté v habilitační práci přinesly v době publikace mnohé zajímavé a významné poznatky z oblasti lékařské farmakologie. Vysoce hodnotím také snahu autora o komplexní přístup k farmakologickému výzkumu kombinací pre-klinických a klinických studií.

Práce se soustřeďuje na metodologii fenotypizace vybraných enzymů cytochromu P450 a aplikaci vybraných metod pro preklinický a klinický farmakologický výzkum. V první části se práce odkazuje na 4 práce publikované převážně v renomovaných časopisech s (bio)-analytickým zaměřením. V této kapitole autor dokumentoval validaci analytické metody pro stanovení midazolamu a jeho hlavních metabolitů pomocí HPLC s UV detekcí v biologickém (animálním) materiálu; validaci analytické metody pro simultánní stanovení fenacetinu a tolbutamidu a jejich hlavních metabolitů pomocí HPLC s UV detekcí; stanovení aktivity CYP2C9 pomocí micelární elektrokinetické kapilární chromatografie in vitro. Dále je v této kapitole diskutována práce popisující farmakokinetickou interakci fenacetinu a tolbutamidu u laboratorního potkana. Významným nálezem je že fenacetin neovlivnil signifikantně rychlost metabolizace tolbutamidu, zatímco tolbutamid signifikantně zrychlil odbourávání fenacetinu na paracetamol.

Ve druhé části se autor věnoval vybraným otázkám simultánní fenotypizace více enzymů P450 či interakcím na úrovni cytochromu P450 na preklinické úrovni. Tato část habilitační práce je podložena osmi publikacemi v impaktovaných časopisech. Významným pozorováním z této části je, že standardizovaný extrakt třezalky tečkované LI 160 signifikantně inhiboval biotransformaci tolbutamidu (CYP2C6) a naopak indukoval

biotransformaci dextrometorfanu a midazolamu (CYP2D2 a CYP3A1/2). Několik prací se také zaměřilo na vliv metamfetaminu na aktivitu CYP3A1/2 u protkana. Akutní či subchronická expozice metamfetaminu nevedla k ovlivnění aktivity CYP3A1/2.

Třetí část habilitační práce je podložena třemi klinickými pracemi. V první bylo cílem autoského kolektivu zjistit, zda úspěšnost léčby a výskyt nežádoucích účinků při terapii prvních epizod schizofrenie risperidonem souvisí s fenotypem a genotypem CYP2D6. Při porovnání skupin dle fenotypu nebyl nalezen signifikantní rozdíl z hlediska symptomů a účinnosti léčby. Pacienti s genotypem predikujícím PM však vykazovali signifikantně nižší pravděpodobnost pozitivní léčebné odpovědi na risperidon. Druhá práce je potom zaměřena na fenotypizaci CYP2D6 a korelaci tohoto postupu vycházejícího ze sérových koncentrací s daty získanými v moči. Autoři popisují dobrou korelaci mezi těmito postupy ve skupině zdravých dobrovolníků. Poslední publikace popisuje, že inhibice CYP2D6 vyvolaná krátkodobým podáváním paroxetinu (6 týdnů) odeznívá dříve než po dlouhodobé léčbě (18 týdnů).

### **Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:**

Doporučuji, aby se autor v průběhu habilitačního řízení vyjádřil k následujícím otázkám:

1. Jaké má autor práce vysvětlení pro pozorování, že fenotyp CYP2D6 nebyl asociován s úspěšností či bezpečností léčby prvních epizod schizofrenie risperidonem, zatímco genotyp predikující deficit metabolismu CYP2D6 byl spojen s nižší pravděpodobností pozitivní léčebné odpovědi na risperidon, významně nižším úbytkem symptomů, vyšší tíží negativních symptomů při ukončení léčby, vyšší frekvencí závažných autonomních nežádoucích účinků a vyšší dávkou antipsychotik nemetabolizovaných CYP2D6 ordinovaných jako přídatná medikace.
2. Velmi zajímavé jsou výsledky poslední práce popisující, že inhibice CYP2D6 vyvolaná krátkodobým podáváním paroxetinu (6 týdnů) odeznívá dříve než po dlouhodobé léčbě (18 týdnů). Jaké jsou příčiny tohoto rozdílu v přetrvávání inhibice metabolické aktivity?

### **Závěr**

Habilitační práce **PharmDr. Jana Juřici Ph.D.** „Stanovení fenotypu enzymů cytochromu P450 pomocí modelových substrátů pro klinické a experimentální použití“ **splňuje požadavky** standardně kladené na habilitační práce **v oboru Lékařská farmakologie.**

V Praze 10.1.2014