

Oponentský posudek dizertační práce

Autor práce: Mgr. Tomáš Smutný

Oponent: doc. PharmDr. Peter Kollár, Ph.D.

Název práce:

„Nové přístupy ve vývoji *in vitro* jaterních buněčných modelů“

„Novel approaches for development of *in vitro* liver cell models“

Tematicky se doktorská dizertační práce Mgr. Tomáše Smutného zabývá problematikou hodnocení metabolismu a toxického poškození jaterních buněk s využitím *in vitro* jaterních buněčných modelů. Ty by měly sloužit ke studiu farmakokinetických a toxikologických parametrů testovaných, resp. nově vyvíjených léčiv. I přes výrazný postup nových technologií a metod mají soudobé *in vitro* modely řadu nevýhod. Proto je výzkum a hledání nových poznatků v této oblasti aktuální a potřebný.

Předložená dizertační práce je psaná v anglickém jazyce, má charakter komentovaného souboru publikovaných původních experimentálních prací a obsahuje 65 číslovaných stran; nicméně celkový rozsah práce je navýšen o průběžně vložené plné texty publikací autora odhadem na cca 100 stran. V prvních dvou kapitolách autor na 30 stranách textu uvádí obecné fyziologické a biochemické principy fungování jaterních buněk a cytochromálních enzymů, popisuje mechanismy transportních systémů pro léčiva a hepatotoxické účinky některých látek. Podstatná část (19 stran) se pak věnuje *in vitro* jaterním buněčným modelům využívaným k preklinickému hodnocení potenciálních léčiv.

Cíle své dizertační práce autor rozděluje do tří částí, kterými jsou *i)* zvýšení metabolické kapacity *in vitro* jaterních buněčných modelů za použití malých molekul – aktivátorů jaderných receptorů; *ii)* stanovení post-transkripčních a post-translačních modifikací klíčových regulátorů enzymů metabolizujících léčiva; *iii)* stanovení rizika hepatotoxického působení nově vyvíjených léčiv a suspektních hepatotoxinů odvozených od léčivých rostlin. Uvedené cíle jsou deklarovány jasným a srozumitelným způsobem a jsou ve vzájemné logické návaznosti.

Následuje seznam odborných publikací autora, které tvořily základ dizertační práce spolu s popisem autorova podílu na jednotlivých publikacích, dále je uveden seznam odborných publikací autora, které přímo nesouvisely s předloženou dizertační prací a plné texty příslušných impaktovaných prací spolu s doprovodným komentářem autora.

Pětistránková Diskuze je rozdělena do tří oddílů, které korespondují s deklarovanými cíli práce. V nich autor podrobněji rozebírá a komentuje dosažené výsledky a propojuje je

s publikacemi jiných autorů. V závěrečné kapitole je nastíněn pohled na budoucí perspektivy *in vitro* jaterních buněčných modelů, především možnost využití 3D sféroidních formací jaterních buněk.

Formální připomínky oponenta:

- 1) Číslování stran dizertační práce není řešeno úplně optimálně. Na různých místech vložené plné texty autorových publikací, které nejsou průběžně číslovány, neumožňují odhadnout celkový počet stran práce, ale hlavně to komplikuje hledání příslušných kapitol a textů.
- 2) Seznam použité literatury by pro lepší představu o množství použitých literárních zdrojů měl být číslován. U některých zdrojů autor uvedl DOI číslo, u jiných ne (př. Glicklis 2000, Pascussi 2003, aj.).

Dotazy oponenta:

- 1) Jaké jsou podle Vás možnosti využití v práci publikovaných dat, týkajících se inhibitoru ERK kaskády – látky U0126 pro optimalizaci dalších hepatocytárních modelů?
- 2) Můžete porovnat zvířecí a lidské primární izolované hepatocyty, pokud jde o jejich uplatnitelnost v cytotoxických a metabolických studiích v rámci preklinického vývoje?
- 3) Z práce není zřejmé, kam došli ostatní výzkumné skupiny studující hepatocyty odvozené od kmenových buněk a jaké jsou v současnosti na tomto poli největší objevy, co se týče přiblížení se lidským maturovaným hepatocytům?

Zhodnocení publikační aktivity autora:

Seznam odborných publikací autora, které tvořily základ dizertační práce je uvedený v kapitole 5 a obsahuje celkem 5 recenzovaných impaktovaných publikací (z toho 4 jsou prvoautorské, jedna typu review), a dále jednu zatím nepublikovanou práci, jejíž rukopis je připraven k odeslání. Kapitola 7 potom uvádí seznam odborných publikací autora, které přímo nesouvisely s předloženou dizertační prací; ten obsahuje 8 recenzovaných impaktovaných publikací (z toho 1 je prvoautorská). Z příložených materiálů doktoranda je patrné, že je spoluautorem mnoha vědeckých prací publikovaných v renomovaných zahraničních časopisech, které disponují vysokým IF, resp. rankingem.

Souhrnné hodnocení práce – závěr:

Hodnocená dizertační práce Mgr. Tomáše Smutného jasně deklaruje schopnost autora vykonávat vědecko-výzkumnou činnost na velmi kvalitní úrovni. Jak téma práce, tak i zvolené experimentální metody, včetně statistických, jsou aktuální a adekvátní studované problematice. Deklarované tři cíle dizertační práce byly autorem splněny a její závěry přináší nové poznatky, přispívající k prohloubení znalostí a k rozvoji *in vitro* jaterních buněčných modelů.

K práci nemám zásadní připomínky; po formální i obsahové stránce splňuje nároky na tento typ práce, přináší vědecky zajímavá zjištění. Proto uvedenou práci **doporučuji k obhajobě** a v případě úspěšného absolvování obhajoby doporučuji, aby byl uchazeči udělen titul Ph.D. v oboru Farmakologie a toxikologie.

.....

V Brně dne 21. února 2017

doc. PharmDr. Peter Kollár, Ph.D.
Ústav humánní farmakologie a toxikologie
Farmaceutická fakulta
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno