

OPONENTSKÝ POSUDEK

doktorské dizertační práce

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

Autor práce: Mgr. Tomáš Smutný

Pracoviště: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakologie a toxikologie

Školitel: prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.

Oponent: prof. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D., Ústav farmakologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Obecná charakteristika práce:

Předložená dizertační práce je kvalifikačním spisem ve formátu komentovaného souboru pěti převážně vysoce impaktovaných prací a obsahuje všechny předepsané náležitosti. Text je navíc v angličtině, patrně v důsledku velmi čilé spolupráce autora se zahraničními pracovišti. Celkový rozsah práce je 64 stran a v relevantních částech je navíc vloženo 5 publikací autora s úzkým vztahem k řešenému tématu. Samotný text je řádně strukturovaný a obsahuje teoretický úvod v rozsahu 31 stran, 13 stran odkazovaných citací, definici cílů práce, přehled publikací autora, definici podílu žadatele na jednotlivých publikacích, komentáře k jednotlivým publikacím a diskusi se závěry a perspektivami v dané oblasti. Kromě zmíněných 5 hlavních publikací, kde je předkladatel prvním autorem u 4 z nich, se Mgr. Smutný dále podílel na vzniku dalších 8 impaktovaných publikací a své výsledky prezentoval odpovídajícím způsobem na konferencích. Autor tedy bohatě splňuje kritéria nutná pro zahájení procesu obhajoby dizertační práce.

Zhodnocení dizertační práce:

V teoretické části autor postupně seznamuje čtenáře s problematikou metabolismu a transportu léčiv v játrech, se způsoby jejich regulací především na úrovni transkripční a se souvislostmi k možnému jaternímu poškození indukovanému léčiv. Poté je autorem prezentován přehled možností současných *in vitro* modelů v hodnocení eliminační funkce jater, jakož i význam těchto modelů pro studium hepatotoxicity léčiv. Velká pozornost je přitom věnována především lidským celulárním modelům a technikám jejich provádění včetně možností 3D kultivací imitujících stavbu lidských jater. Na základě těchto vstupních informací autor formuloval logické cíle práce.

Metody a výsledky jsou součástí přiložených publikací. Nejdůležitější objevy jsou shrnuty ve stručných komentářích ke každé práci a zejména pak v diskusní části, která je přiměřená výsledkům. Jelikož většina dat byla publikována v časopisech s impakt faktorem nad 4, všechna prošla velmi náročnými recenzními řízeními. Za sebe shledávám jako velmi důležitý posun v dostupných metodách směrem k diferencovaným kulturám lidských hepatocytů a k pokusům s kokultivací s dalšími typy buněk. Z faktické stránky je velmi důležité

zjištění role mitogeny-aktivovaných kináz v inhibici exprese CYP3A podrodiny cytochromů, což má významný přesah pro řadu patologických situací. Současně byly vypracovány velmi hodnotné metody detekce ligandů základních nukleárních receptorů regulujících metabolismus xenobiotik.

Diskuse i závěr přehledně sumarizují snažení autora a nabízejí interpretaci dosažených dat. Oceňuji vložení kapitoly o perspektivách dalšího výzkumu, což dokladuje kontinuitu řešené problematiky.

Připomínky oponenta:

Nemám.

Dotazy oponenta:

- Byly by modely hepatocytů, které vyvíjíte, např. hepatocyty odvozené od kmenových buněk – iHepcy, použitelné pro patologické modely jaterních onemocnění (např. pro model NASH)?
- Co je molekulární příčinou, že hepatocytární buněčné modely neexprimují biotransformační enzymy a nukleární receptory, typické pro maturovaný hepatocyt? Jsou nějaké nové poznatky?
- Co je známo o regulaci biotransformačních enzymů prostřednictvím miRNA? Dají se miRNA použít jako diagnostické indikátory biotransformační schopnosti jater nebo léčivý indukované hepatotoxicity (DILI)?

Závěr:

Dizertační práce autora postavená na významných prvoautorských publikacích dokladuje intenzivní výzkumnou aktivitu žadatele pod dohledem zkušeného školitele. Lze jenom konstatovat, že oponovaná dizertační práce Mgr. Tomáše Smutného splňuje formální i faktické požadavky kladené na kvalifikační spis tohoto charakteru. Autor dle mého názoru prokázal schopnost samostatně úspěšně řešit složité vědecké problémy, využívat k tomu nejmodernější metody a přístupy a výsledky vhodnou formou prezentovat.

Doporučuji proto kladné přijetí dizertační práce a její podstoupení k dalšímu řízení, jehož zakončením bude udělení hodnosti Ph.D.

V Hradci Králové dne 6.3.2017

prof. MUDr. Stanislav Mičuda, PhD.

Ústav farmakologie
UK, LF v Hradci Králové