

Téma diplomové práce	<b>Vliv genetických faktorů na farmakokinetiku léků</b>
Jméno studenta, studentky	<b>Bc. Petra Šlosárková</b>
Jméno oponenta	<b>PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.</b>

## II. Posudek oponenta

Experimentální diplomová práce Bc. Petry Šlosárkové s názvem "Vliv genetických faktorů na farmakokinetiku léků" je vypracována na 60 stranách, práce obsahuje 23 obrázků a 13 tabulek. Tématem práce je studium vlivu jednonukleotidových polymorfismů (SNPs) a mutací v genech kódující biotransformační enzymy na metabolismus a účinek léků, přičemž vlastním cílem řešení diplomové práce bylo zhodnotit vliv známých SNPs enzymu CYP2C9 na farmakokinetické parametry přípravku Nurofen forte obsahující racemickou směs ibuprofenu u 20 zdravých dobrovolníků. Diplomantka pojala problematiku velmi komplexně a detailně. V rešeršní části práce je přehledně pojednáno o mechanismu účinku nesteroidních antiflogistik, jejich metabolismu, dávkování, přičemž poté diplomantka velice elegantně přechází k popisu cytochromů P450, jejich lokalizaci, popisu jejich tzv. substrátové promiskuity a dalšímu. Pro vlastní řešení používala moderní metody molekulární biologie jako jsou PCR, elektroforetické metody (agar, PAGE), teplotní gradientová kapilární elektroforéza heteroduplexů a nakonec sekvenační technika.

Autorka sepsala práci čtivě přitom stručně, jednotlivé požívané postupy a dosažené výsledky jsou čtenáři předkládány přehledně a v logických souvislostech. Získané výsledky jsou interpretovány srozumitelně a v diskuzi důsledně uvedeny do kontextu se současným poznáním. Na práci nejvíce oceňuji fakt, že se jedná o téma spojené s každodenní klinickou rutinou, a to nekontrolovaným užíváním běžně dostupných nesteroidních antiflogistik. K práci mám několik minoritních připomínek a otázek:

Připomínky: Název diplomové práce mohl být více specifický např. Vliv SNPs CYP2C9 na farmakokinetiku léčiva Nurofen forte (přece jen jde o experimentální práci zabývající se hlavně tímto tématem), v tabulce 2 bych spíše uváděl konkr. složky grapefruitového džusu - naringin a quercetin, pro větší přehlednost textu bych uvítal popisky pod jednotlivými obrázky, ne pouze názvy, užívání levý a pravý primer je nesmyslné a je to jenom matoucí, držel bych se klasického forward a reverse nebo sense a antisense (str. 41). Používání 20 x ředěného TBE pufru je asi také zbytečné (str. 41), myslím, že jste používali pufr koncentrovaný 1 x.

Otázky: 1. Jaká je délka amplikonů připravených pro detekci SNPs teplotní gradientovou kapilární elektroforézou? 2. Nebylo by odůvodněné pro analýzu používat proofreading polymerázu (Fusion, Pfu), aby jste eliminovali chyby vzniklé horší specifitou Taq polymerázy? 3. Pokud u teplotní gradientové kapilární elektroforézy je závislost pouze na teplotě, proč detekujete primery jako první? 4. Myslíte, že Studentův test pro analýzu CYP2C9\*1/\*2 byl vhodně vybrán, když se jedná o skupinu dvou pacientů?

Práce splňuje nároky kladené na diplomovou práci, proto ji doporučuji k přijetí s výborným hodnocením.

Navrhovaná klasifikace **Výborně**

V Hradci Králové dne 24.5.2009

Podpis oponenta diplomové práce