

OPONENTSKÝ POSUDEK

doktorské dizertační práce

„Četnost vybraných genetických polymorfismů cytochromu P450 v české populaci a vliv genotypu CYP2C9 na hypolipidemické působení fluvastatinu“

Autor práce: PharmDr. Helena Buzková

Pracoviště: Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta v Praze, Farmakologický ústav

Školitel: Prof. MUDr. František Perlík, Dr.Sc., Farmakologický ústav 1. LF UK v Praze

Oponent: Doc. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D., Ústav farmakologie, UK LF v Hradci Králové

Obecná charakteristika práce:

Předložená dizertační práce představuje řádně strukturovaný rukopis se všemi náležitostmi. Celkový rozsah práce je 53 stran včetně 3 obrázků a 14 tabulek. Současně je přiloženo 5 publikací in extenso, 2 z nich v zahraničních časopisech s IF; předkladatelka je prvním autorem u 4 z nich, včetně obou originálních prací s IF. S velkou výhodou to autorce umožnilo „postavit“ úvodní teoretickou část práce na přiložených přehledových pracích a výsledkovou část právě na dvou zmiňovaných impaktovaných pracích. Navíc je v seznamu publikací uvedeno spoluautorství ještě u dalších minimálně 5 prací. Tím autorka bohatě plní kritéria pro úspěšnou obhajobu dizertační práce. I proto je role oponenta výrazně zjednodušena - většina prezentovaných výsledků prošla náročným revizním procesem v rámci přijetí k publikaci v časopisech s IF.

Zhodnocení dizertační práce:

V úvodní kapitole se autorka postupně zabývá problematikou polymorfismu základních isoforem cytochromu P450 důležitých v metabolismu léčiv, které v populaci vykazují polymorfní distribuci alelických variant spojených s modifikací aktivity těchto enzymů. V této souvislosti pak navazuje stať o jednom ze základních používaných statinů, fluvastatinu. Takto je postupně rozvinut teoretický základ, z kterého vyplývají logické cíle práce, zaměřené na vysoce aktuální farmakologickou problematiku polymorfismu metabolismu léčiv se zaměřením na důležité enzymy, CYP2D6, CYP2C9 a CYP2C19. Zvolené metody odpovídají cílům řešení, jsou sofistikované a prezentovaný objem dosažených výsledků naznačuje intenzivní výzkumnou činnost autorky.

Výsledky práce představují důležité nové poznatky v dané oblasti a navíc popisují aktuální klinickou situaci nejdůležitějších enzymových genotypů v ČR; jsou tedy přímo uplatnitelné v našich podmínkách. Navíc pro zapojené dobrovolníky mají získané údaje celoživotní validitu a mohou být efektivně zohledňovány při jejich farmakoterapii (dané enzymy se účastní metabolismu více než 30 % klinicky používaných léčiv). Za důležitý lze považovat i příspěvek ohledně vztahu genotypu CYP2C9 a farmakodynamiky fluvastatinu.

Diskuse, závěr i souhrn odpovídají dosaženým výsledkům. Autorce se podařilo přiléhavě interpretovat prezentovaná data v kontextu s recentními poznatky. Následně učiněné závěry jsou střízlivé a podtrhují význam získaných výsledků.

Po formální stránce má práce dobrou úroveň, má logické členění, je napsána stručně, přehledně, má odpovídající grafickou dokumentaci.

Připomínky oponenta:

Nemám.

Dotazy oponenta:

- Měli dobrovolníci možnost seznámení s výsledky svých genotypů a následně s doporučeními pro budoucí farmakoterapie?
- Může autorka specifikovat rozsahy prací, na kterých se během řešení podílela?

Závěr:

Dizertační práce autorky spolu s doloženými výstupy dokladuje její intenzivní výzkumnou aktivitu, která navazuje na, a dále rozvíjí dlouhodobé směřování zkušeného výzkumného týmu, jehož byla členkou. Lze jenom konstatovat, že oponovaná dizertační práce PharmDr. Heleny Buzkové splňuje v plném rozsahu požadavky kladené na takovýto kvalifikační spis. Autorky dle mého názoru jednoznačně prokázala schopnost samostatně úspěšně řešit složité vědecké problémy, využívat k tomu nejmodernější metody a přístupy a výsledky vhodnou formou prezentovat. Získané nové poznatky navíc představují značný přínos pro klinickou praxi.

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

V Hradci Králové dne 8.8.2012


Doc. MUDr. Stanislav Mičuda, PhD.

Ústav farmakologie

UK v Praze, LF v Hradci Králové