

# UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Téma rigorózní práce: ***Interaction studies of MEK inhibitors and Cytochrome P450 3A4***

Jméno studenta, studentky: ***Mgr. Michal Urban***

Jméno oponenta rigorózní práce: ***Mgr. Alice Nová, PhD.***

## I. Posudek oponenta rigorózní práce

Předkládaná práce je experimentálního charakteru. Členění rigorózní práce odpovídá zvyklostem pro tento typ práce. Práce je napsaná přehledně a čtivě. V teoretické části autor seznamuje čtenáře s tematikou cytochromu P450, podrobně se zabývá problematikou inhibice CYP, jejími důsledky v podobě lékových interakcí a taktéž možnostmi studia inhibice P450. Stěžejní část autor věnuje konkrétnímu izoenzymu CYP3A4. Dále se autor zabývá tematikou MAP kinázové kaskády, vlivu aktivity a mutací kináz v nádorových onemocněních a inhibice MAP kinázové kaskády prostřednictvím MEK inhibitorů a jejich potenciálnímu využití v léčbě nádorových onemocnění. Cíle práce vyplývají z informací uvedených v teoretické části a jsou jasně stanoveny. V metodické části autor popisuje metodu použitou v rigorózní práci, založenou na rekombinantním lidském CYP3A4. Výsledky jsou přehledně zpracovány a dokumentovány grafy a v kapitole diskuze a závěr jsou adekvátně diskutovány.

K práci mám následující připomínky a dotazy:

V práci se na několika místech vyskytuje nejednotná terminologie - např. foetus a fetus, constitutive androstane receptor a constitutive androgen receptor. Termíny in vitro a in vivo jsou jednou formátovány kurzívou, jindy ne. Tyto připomínky však nesnižují celkovou úroveň předkládané práce.

1. Jaké další metody by se daly použít pro studium interakcí testovaných látek s cytochromem P450 CYP3A4?
2. Na str. 17 uvádíte, že FDA definuje signifikantní lékové interakce jako 2 a vícenásobný nárůst AUC substrátu CYP v přítomnosti CYP inhibitoru. Definuje FDA i jiné příčiny lékových interakcí než inhibici cytochromu P450?
3. V teoretické části se konkrétně zabýváte pěti inhibitory MEK. Proč jste pro experimentální část vybral U0126, PD0325901, PD184352 a ne všechny?

Práce Mgr. Urbana splňuje nároky na rigorózní práce a doporučuji ji tedy k přijetí.

Mgr. Alice Nová, PhD

Ústav molekulární a translační medicíny Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

V Hradci Králové dne: 4.2.2014

---

Podpis oponenta rigorózní práce