

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Dalibora Valíka

"Pharmacogenetic and metabolit biomarkers in predicting drug response: Inbron errors of metabolism as functional model of pharmacogenetic diseases with specific emphasis on disorders of purine and pyrimidine metabolism "

Předložená disertační práce má celkem 27 stran, 7 originální prací in extenso, 5 stran doplňků a obsahuje 60 citací, 1 obrázek, 2 tabulky. Práce byla vypracovaná na Masarykově onkologickém ústavu a za pobytu disertanta v USA na Mayo klinice.

Práce je rozčleněna do 3 kapitol a shrnuje práce disertanta za posledních 15 let.

Kapitola A se zabývá teoretickými podklady vrozených metabolických poruch a jejich možným vztahem k farmakogenetice a možnosti ovlivnění působení léků na lidský organismus. Autor se zejména věnuje problematice metabolismu purinů a pyrimidinů, poruše enzymu HGPRT a dalších. Uvádí možnosti ovlivnění metabolismu léků – cytostatik na bázi purinů a pyrimidinů při poruše jejich metabolismu. Obecně zde definuje požadavky na vhodné biomarkery pro studium nejen metabolických poruch.

V kapitole B, která je klíčovou částí práce, autor kriticky diskutuje své získané a publikované výsledky se současným poznáním. Na počátku jsou uváděny práce metodické sloužící ke screeningu a diagnostice poruch purinového a pyrimidinového metabolismu jako je TLC, HPLC. Následují práce zaměřené na problematiku poruchy enzymu thiopurinmethyltransferasy (TPMT), který hraje klíčovou roli při metabolismu methotrexatu, cytostatika na bázi 6-thiopurinu. Ke studiu změn autor používá kromě techniky HPLC i metody molekulární biologie. Dalším enzymem, který při mutaci genu může ovlivnit metabolismus léků, je dihydropyrimidindehydrogenasa, která je jedním ze 3 enzymů přeměňujících 5-fluorouracyl.

Kapitola poslední naznačuje názory autora na budoucí vývoj v oblasti farmakogenomiky. Zmiňuje současně popsanou mutaci v TATA oblasti. V závěru ve dvou tabulkách shrnuje velmi přehledně vybrané vrozené poruchy metabolismu ve vztahu ke farmakogenetice cytostatik a také uvádí přehled léků, jejichž metabolismus je změněn u vrozených metabolických poruch.

Cílem práce bylo zmapovat změny vybraných enzymatických cest přeměny purinů a pyrimidinů, které mohou významně ovlivnit podávání cytostatik na bázi purinů a pyrimidinů.

Autor prokázal zvládnutí širokého spektra analytických postupů jako je TLC, HPLC, metody molekulární biologie a studie na buněčných kulturách.

Řadu analytických postupů autor sám vyvinul či je modifikoval.

Výsledky MUDr. Valíka byly publikovány v řadě časopisů s imakt faktorem a byly celkem citovány 29x dle SCI.

K práci mám zejména formální připomínku. Autor nezahrnul do disertační práce obsah a desetinné třídění kapitol by přispělo k přehlednosti práce.

K dizertantu mám následující dotazy:


1/ Jaký je názor autora na využití proteomiky v oblasti farmakogenetického vyšetřování ?

2/ Jaký je jeho názor na využití genetických čipů v oblasti studia poruch metabolismu purinů a pyrimidinů a u dalších vrozených poruch metabolismu ?

Závěrem lze hodnotit, že dizertace se zabývá velmi zajímavou a aktuální problematikou jako je farmakogenetika s cílem účinné a přesné léčby pacientů. Na práci vysoce hodnotím nejen zvládnutí celé šíře laboratorních metod, ale zejména řadu originální sdělení s využitím v klinické medicíně, zejména v onkologii.

Na základě výše uvedených skutečností lze konstatovat, že MUDr. Dalibor Valík prokázal schopnost samostatné vědecké práce. Doporučuji proto, aby na základě úspěšné obhajoby doktorandské disertační práce mu byl udělen titul PhD.

Praha, 4. července 2006



Prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
přednosta Ústavu klinické biochemie
a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN
Praha