

# Oponentský posudek disertační práce

## „Geneticky podmíněná variabilita metabolismu léčiv“

Autor: MUDr. Ondřej Slanař, 1.LF UK, Praha

### Formální úprava práce:

- a) práce je rozdělena do dvou částí, v první je zmíněn teoretický úvod a jsou diskutovány dosažené výsledky (38 stran textu), ve druhé části dizertace je přiložena tvoří příloha publikovaných sdělení (300 stran textu)
- b) po stránce jazykové je napsána čistou a spisovnou češtinou, stylistika jazyka je vytříbená pro odborné publikace
- c) nejsou přítomny žádné gramatické chyby a nejsou překlepy; dokumentují, že dílo bylo připraveno s velkou pečlivostí
- d) v první části disertační práce je připojen souhrn v českém a anglickém jazyce a souhrn recentní literatury z domácího a cizojazyčného písemnictví, zahrnující 45 citací, z nich pouze 8 je starších než 5 let
- e) v části shrnující výsledky je přiloženo 8 dobře přehledných grafů
- f) v části obecné autor vytvořil 5 přehledných tabulek
- g) na závěr souhrnu je přiložen seznam vlastních publikací k dané tématice; obsahující celkem 16 položek: většina prací byla publikována v časopisech s IF, s celkovým úctyhodným součtem IF 17.724
- h) ve druhé části dizertace je příloha osmi nejvýznamnějších publikací presentovaných v zahraničních časopisech
- i) přiložený citační ohlas na jednotlivá publikovaná sdělení je velmi vysoký

### Vědecká úroveň práce

- a) Vliv geneticky podmíněné variability odbourávání léčiv na farmakokinetiku u lidí byl demonstrován na tramadolu. Autor prokázal, že koncentrace metabolického poměru tramadolu/o-demetyltramadolu je možné využít k fenotypovému rozlišení rychlého a pomalého metabolizátora s 99% přesností
- b) V další fázi se zabýval kumulativní exkrecí modelové látky debrisoquinu. Prioritním objevem je genotypově specifická tvorba nového, dosud nepopsaného metabolitu 3,4-dehydrodebrisoquinu, který ovlivňuje tradiční metabolický poměr

- c) V další práci se autor zabýval vlivem genotypu CYP2D6 na farmakodynamické účinky. Vybral si opioidní mechanismus miózy a potvrdil, že genotyp biotransformačních cest významně moduluje výsledný farmakodynamický efekt. Velmi zajímavé je zjištění, že genotyp CYP2D6 se může také uplatňovat v progresi a nádorové transformaci u nemocných s familiární adenomatózou.

#### Výsledky systematického studia shrnul

- a) farmakokinetika některých léčiv je významně závislá na genotypu enzymatických cest jejich biotransformace
- b) fenotypizace může být ztížena chybou vzniklou přítomností neznámých metabolitů
- c) geneticky podmíněný deficit odbourávání léčiv může být příčinou závažných nežádoucích účinků (vlastní pozorování autora)
- d) znalost biotransformačních procesů je podmínkou k vyšší bezpečnosti a racionalizaci léčby

Oponent si dovoluje položit předkladateli dizertační práce následující otázky:

1. Jak můžeš vysvětlit (spekulovat), že genotypizace TPMT je prediktivní jen u 30% nemocných pro potenciální závažné nežádoucích účinky (myelotoxicitu) při léčbě thiopuriny u idiopatických střevních zánětů (JF Colombel, Gastro 2004).
2. Jestliže genotypizace biotransformačních enzymatických cest pro predikci účinnosti a bezpečnost má určitá omezení, považuješ za vhodné anebo nutné ještě stanovení fenotypu?
3. Jaký je význam stanovení polymorfizmů MDR genů (multi drug resistance) pro predikci terapie imunosupresivy nebo cytostatiky? Je zde nějaká klinická aplikace?

#### **Závěr:**

**Předložená práce po stránce formální a obsahové je na vynikající úrovni a ukazuje, že její předkladatel má hluboké znalosti v oboru, je schopen syntetického myšlení a systematické tvůrčí vědecké práce. Oponent jednoznačně doporučuje, aby MUDR. Ondřeji Slanařovi byl udělen vědecký titul Ph.D.**

Doc. MUDr. Milan Lukáš, CSc

V Praze dne 28.10.2006

