

**Posudek oponenta habilitační práce pana MUDr. Tomáše Soukupa, Ph.D.
na téma“Farmakogenetika methotrexátu v léčbě revmatoidní artritidy se
zaměřením na jednonukleotidové polymorfismy genu pro
metylentetrahydrofolát reduktasu“**

Předkládaná habilitační práce je velmi kvalitně zpracovaným pojednáním na téma farmakoterapie revmatoidní artritidy chorobu modifikujícími léky, zejména metotrexátem a leflunomidem. Autor se zaměřil na farmakogenetické aspekty a perspektivy v léčbě této relativně rozšířené choroby významně snižující kvalitu života pacientů. Studium mechanismů vzniku revmatoidní artritidy a možností optimalizace farmakoterapie přístupy personalizované medicíny jsou jedním z nejzajímavějších témat. Problematika zasahuje do celé řady oborů od mikrobiologie přes imunologii po molekulární biologii.

Práce samotná je jednak přehledem současných znalostí a souborem výsledků získaných v laboratořích v Hradci Králové, a jednak souborem publikací, uveřejněných autorem a jeho spolupracovníky především v časopisech v oboru renomovaných. Výsledky prezentované v předkládané habilitační práci byly získány retrospektivním a rovněž i prospektivním hodnocením genotypizace 186 pacientů, kteří užívali metotrexát perorálně v monoterapii nebo v kombinaci s jinými DMARD (disease modifying antirheumatic drugs). Práce vyžadovala evidentně hluboké pochopení souvislostí a farmakogenetiky studovaných dějů a zvládnutí náročných technik molekulární biologie na velmi vysoké úrovni.

Práce dokumentuje, že studované SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) proteinů (zejména pro metyilentetrahydrofolát reduktázu) jsou sice, jak píše autor sám, v určitém vztahu k nežádoucím účinkům metotrexátu i k odpovědi na terapii, nicméně, výsledky nejsou natolik jednoznačné, aby zakládaly opodstatněný důvod pro použití genotypizace v klinické praxi. Je ale třeba dodat, že tento závěr se týká singulárních studií, zatímco hodnocení farmakogenetických aspektů v kombinacích a zejména spolu s klinickými daty může perspektivně přinést zajímavé výsledky a najít souvislosti, aplikovatelné v klinické praxi. Podle autora se toto zejména týká prediktivní schopnosti kombinace dvou nejčastějších SNP u nízkodávkového dávkování metotrexátu

v monoterapii. Otázka vztahu k dávkování tohoto léčiva by ostatně stála za hlubší studií.

K práci mám dále ještě jednu poznámku – otevírá se cesta studia a hodnocení farmakogenetických aspektů terapie leflunomidem, kde jsou v metabolických dějích účastny rovněž cytochromy P450 a další enzymy biotransformace cizorodých látek, u kterých jsou SNP známy a popsány. Autor uvádí přehled potenciálních a klinických vlivů těchto SNP na léčbu leflunomidem u pacientů s revmatoidní artritidou. Naskytá se otázka, zda bude v budoucnosti i východočeská populace studována s ohledem na tyto aspekty.

Závěrem konstatuji, že práce přinesla úctyhodný soubor výsledků a závěrů, které jsou významným příspěvkem ke studiu farmakogenetiky enzymů souvisejících zejména s funkcí metylentetrahydrofolát reduktázy a otevírá další perspektivy pro klinické aplikace získaných dat. Předloženou habilitační práci proto doporučuji přijmout jako platný podklad k jednání o udělení venia docendi panu MUDr. Tomáši Soukupovi, Ph.D.

V Olomouci, 25. srpna 2017

Prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc.