



Oponentský posudek na disertační práci

Mgr. Kristýny Krasulové

Studium interakcí léčiv s enzymy metabolismu cizorodých látek

Dizertační práce Mgr. Kristýny Krasulové se zaměřila na aktuální problematiku ve farmakologii a to zjistit, zda existuje stereo-specifická inhibice biotransformačních enzymů rodiny cytochromu P450 s vybranými komerčně dostupnými léčivy, která se vyskytují často jako směs optických izomerů. Vzhledem k tomu, že lidské tělo je založeno na absolutní potřebě L-aminokyselin či D-sacharidů, je nanejvýš významné toto znát, neboť rozdílnosti inhibice by mohlo být využito ke zkvalitnění léčby zavedením jen jednoho izomeru do léčebného přípravku. Protože většina zejména orálně podávaných léčiv prochází jak střevem, tak játry, kde jsou koncentrace cytochromů P450 nejvyšší, je znalost interakcí těchto optických izomerů nutná pro vyloučení možných mezi-lékových interakcí, ke kterým při farmakoterapii může docházet.

Zvolená metodika i postupy, které byly použity ke studiu zamýšlených interakcí daných optických izomerů s nejdůležitějšími členy rodiny cytochromu P450 jsou adekvátní a splnily vytyčené cíle. Disertační práce je kvalitně zpracována a je podpořena i adekvátními publikacemi v zahraničních časopisech s impakt faktorem.

Nicméně i v této práci je několik drobných nedostatků, kterým se šlo vyhnout:

Např. u většiny obrázků není odlišený název a popis, což snižuje přehlednost toho, co je regulérní text a co popis obrázku.

V některých tabulkách jako např. 8/9 jsou uvedeny hodnoty SD s rozdílným počtem platných desetinných míst od počtu desetinných míst průměru.

Na str. 57 – v tabulce 7 se vyskytuje koeficient „alfa“ i „α“, což je matoucí.

Dále, reference na použité rovnice by měla být přesnější (reference 158 je nekompletní). Není zcela zřejmé, kde se dané rovnice v knize nacházejí. Plus „zjevná“ (aparentní) Michaelisova konstanta/limitní rychlost inhibované reakce by měly být značeny zcela odlišně, jinak některé z uvedených rovnic nedávají smysl.

Na str. 28 – Xenobiotika jako fenobarbital, fenytoin jsou nesprávně označena za ligandy CAR.

Na str. 63 – Uvedení popisu obrázku, že se jedná o IC50 křivky ketokonazolu je chybný. Není zřejmá závislost IC50 na koncentraci. Navíc, osa x prostředního grafu je chybně popsána.

Na str. 63 vs 64 – Isomery ITRakonazolu jsou ve většině textu označeny jako ITZ ale v tabulkách ITR.

Na str. 73 a 74 – Felodipin nese jednou označení R-/S-, podruhé (+)/(-). Měla by v celém textu panovat konzistence.



**PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI
Katedra buněčné biologie a genetiky**

Na str.87 – První odstavec, poslední věta: Uvádění rozmezí plazmatických koncentrací TAMsulosinu v nmol (což není jednotka koncentrace) není vhodné.

Na str.26 uvedena informace o roli estrogenního receptoru alfa v regulaci CYP2A6 a zároveň zmínka o nedefinované roli např. HNF4alfa, glukokortikoidního receptoru. Tyto role nejen v regulaci tohoto cytochromu jsou relativně dobře prozkoumané.

Celkový dojem z předkládané práce je kladný, práce je čtivě napsaná a mám k dané práci následující dotazy:

- 1) Na str.66 – Je tvrzení, že hodnoty IC₅₀ pro TAMsulosin měřeno jako hydroxylace midazolamu přesáhly hodnotu 100μM (obr. 13). Dle uváděného obrázku to však není pravda. **Prosím o vysvětlení, z čeho tato interpretace dat vycházela?**
- 2) U TAMsulosinu je uvedeno (str.87), že dosahuje nízkých koncentrací v plazmě a tak dopad inhibice CYP3A4 není klinicky jasný. Nicméně značné množství CYP3A4 se nachází i v enterocytech. **Jaké jsou koncentrace TAMsulosinu ve střevě?**
- 3) **V čem se liší alely CYP2C9/19, které byly testovány (str.82), na úrovni primární struktury ?**
- 4) Na str. 63 – v tabulce 8 jsou uvedeny signifikance, ale není vysvětleno, vůči čemu bylo co testováno. Navíc, pro CYP2C19 je vidět rozdíl mezi ITR A/B a ITR C/D, ale není signifikance. **Prosím o celkové vysvětlení podstaty statistického testování.**
- 5) Na str.64 – Je zmínka, že pokles aktivity některých CYPů byl při 100μM koncentraci diastereoizomerů ITRakonazolu pouze 60%. Nicméně v tabulce 8 (str.63) je uvedená hodnota IC₅₀ větší jak 50μM. Pokud byly testovány koncentrace až 100μM, **proč není uvedeno v tabulce, že hodnoty IC₅₀ jsou větší jak 100μM?** Navíc, je zde i uvedena zmínka o rozdílu mezi testovanými izomery ITRakonazolu na CYP2B6, CYP2C9 a CYP2D6 aktivitách. **Odkud toto tvrzení pochází?**

Předloženou práci doporučuji k obhajobě a po zodpovězení dotazů navrhuji, aby kandidátce byl udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č.111/98 Sb.

V Olomouci dne 16.10.2017

doc. Ing. Radim Vrzal, Ph.D.