

## Oponentský posudek

na disertační práci Mgr. Lucie Krausové (roz. Švecové) na téma:  
„Aspekty genové regulace CYP3A4 v jaterní tkáni“

Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Katedra farmakologie a toxikologie

Oponent: MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D., Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta  
v Hradci Králové, Ústav farmakologie, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové

Posuzovaná disertační práce má charakter komentovaného souboru 3 prací publikovaných v recenzovaných časopisech s vysokým IF v rozmezí 3,238-3,907. Spis má celkem 69 stran, z toho je 27 stran úvodu, přehledu použitých metod, definice cílů a seznamu literatury s podstatnou převahou literárních odkazů z posledních 5-ti let. Další text práce zahrnuje komentovaný soubor 3 prací, u 1 z nich je Mgr. Krausová prvním autorem.

Téma práce je oborově a medicínsky aktuální a profesně náročné na řešení. Autorka si dala za cíl zhodnotit vliv vybraných azolových antimykotik a valproátu na genovou expresi CYP3A4 prostřednictvím nukleárního receptoru PXR, resp. CAR. Další prací rovněž navázala na dlouholeté úsilí celé pracovní skupiny, a to hodnocení mechanismů zapojených do dispozice léčiv v placentárním trofoblastu, opět se zaměřením na transkripční regulaci CYP3A4. Za tímto účelem byly použity nejmodernější molekulárně biologické metodiky typu gene reporter assay nebo electrophoretic mobility shift assay.

Z prioritních výsledků v práci uvedených a dosažených Mgr. Krausovou lze z těch nejvýznamnějších uvést:

- 1) Popis významných odlišností mezi vlivem jednotlivých azolových antimykotik na expresi CYP3A4 s objasněním povahy sledovaných efektů na úrovni interakci těchto látek s PXR receptorem.
- 2) Průkaz schopnosti indukčního vlivu valproové kyseliny na CYP3A4 prostřednictvím CAR a PXR receptorů s poukázáním na možnost epigenetické regulace prostřednictvím inhibice histonacetylasy nebo aktivace MAP kinasy.
- 3) Objasnění role HNF4 $\alpha$  při aktivaci CYP3A4 promotoru prostřednictvím GR $\alpha$  v buňkách placentárního trofoblastu.

Tato originální data představují významný příspěvek k současným poznatkům v dané problematice, což dokazuje rychlá a intenzivní citační odezva publikovaných článků navzdory jejich recentnosti (byly publikovány v letech 2007-2008) – v současnosti registrováno 18 citačních ohlasů.

S ohledem na náročné recenzní řízení u jednotlivých časopisů, kde byly práce publikovány, lze jenom ocenit promyšlenost a propracovanost provedeného výzkumu. K práci mám proto jenom jednu otázku:

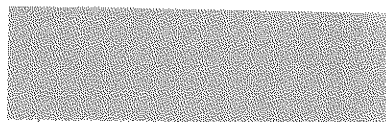
- V souvislosti s popisovaným potenciálem sledovaných látek indukovat expresi CYP3A4 bych se chtěl zeptat, jestli byly interakce tohoto charakteru již popsány u lidí příp. zvířat?

## **Závěr:**

K posouzení předložená disertační práce má vysokou odbornou úroveň, tematika práce je aktuální z hlediska oboru farmakologie a přináší řadu nových poznatků. Výsledky uvedené v práci a dosažené při řešení grantových projektů byly publikovány v předních světových farmakologických časopisech. Práce přináší také významné impulsy pro další směřování výzkumu při řešení této významné problematiky.

Závěrem konstatuji, že Mgr. Lucie Krausová jednoznačně prokázala, že má hluboké teoretické a literární znalosti řešené problematiky, že ovládá vědecké metody v oblasti studia genové regulace molekul se zásadním podílem na farmakokinetice léčiv. Při řešení výzkumných projektů dosáhla významné výsledky, které prošly náročným recenzním řízením před jejich publikací v časopisech s IF a již získaly řadu citačních ohlasů. Z výše uvedených důvodů jednoznačně doporučuji disertační práci Mgr. Lucie Krausové k obhajobě.

V Hradci Králové dne 27.5.2009



MUDr. Stanislav Mičuda, PhD.