



Příloha č. 11 směrnice MU Habilitační řízení a řízení ke jmenování profesorem

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE**Masarykova univerzita****Uchazeč****Habilitační práce****Oponent****Pracoviště opONENTA,
instituce**

PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D.

The role of cytochrome P450 in drug safety and efficacy

Prof. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D.,

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity
Karlovy v Hradci Králové, Šimova 870, 500 03 Hradec
Králové

MASARYKOVA UNIVERZITA Lékařská fakulta- podatelna	
Č.j./E.č.:
Datum/Čas	20 -08- 2019 /.....
Počet listů dokumentu:
Počet příl. a listů/sv.:/.....
Přílohy:/.....

Vědecký výkon a formát habilitační práce

Po formální stránce je habilitační práce komentovaným souborem prací publikovaných v časopisech s impakt faktorem. Z toho je 6 publikací v českých časopisech s IF a 4 publikace v zahraničních impaktovaných časopisech. Z nich jsou pak 3 práce přehledové s přímým vztahem k řešenému tématu. Celkově autor deklaruje 11 prací v časopisech s IF. Hiršův index autora je 5 dle WoS. Publikované práce autora již našly 90 citačních ohlasů bez autocitací dle WoS. Těmito parametry splňuje vědecký výkon předkladatele požadavky předepsané Lékařskou fakultou Masarykovy univerzity v Brně pro obhajobu habilitační práce.

Obsah habilitační práce

Předložená habilitační práce řeší důležité aktuální téma metabolismu léčiv, především se zaměřením na rizika lékových interakcí v důsledku změn aktivity izoform cytochromu P450. Autor v této oblasti přináší paletu originálních ucelených dat, což dokladuje dlouhodobou vytrvalou prací na zvoleném tématu. Ocenit lze široké spektrum metod použitých pro dosažení prezentovaných výsledků; od izolovaných systémů založených na potkaních modelech, až ke studiím prováděným u lidí.

Za nejdůležitější lze považovat následující výsledky autora:

- Popis inhibičních účinků safranalů a krocínu na hlavní potkaní izoformy cytochromu P450 metabolizujících léčiva, Cyp2b, Cyp2c11 a Cyp3a.
- Popis změn obsahu a aktivity vybraných izoform cytochromu P450 vlivem linaloolu, resveratrolu a quarcetinu.
- Popis vlivu oleamidů na hlavní izoformy CYP450 metabolizujících léčiva na potkaním i lidském modelu.
- Publikování přehledových prací o vztahu kanabinoidů a žlučových kyselin k izoformám cytochromu P450 důležitým v metabolismu léčiv.
- Vývoj metod fenotypování CYP1A2 a CYP2D6 u lidí za pomoci modelových substrátů.

K práci mám následující připomínku:

- Jinak vědecky kvalitní habilitační práci autora narušuje velmi krátký úvod pouze na 1,5 normostrany a absence definování cílů práce. V situaci, kdy není přiložena publikace, která by sumarizovala současný stav poznání cytochromu P450, to představuje jistou komplikaci pro posouzení trajektorie vědeckého vývoje a myšlenkových pochodů autora. Nicméně nutno konstatovat, že tyto náležitosti jsou dány formálními požadavky konkrétní instituce a postoupení práce oponentům naznačuje, že v tomto směru je práce z pohledu LFMU v pořádku.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce (počet dotazů dle zvážení oponenta)

- Model izolovaných perfundovaných potkaních jater není úplně optimální pro daný typ studií navzdory možné výhodě představované zachováním struktury jaterního parenchymu. Důvodů je několik: a) ve substrátově specifitě a aktivitě lidských izoform CYP450 a jejich regulujících nukleárních receptorů existují proti hlodavcům významné rozdíly, b) v současnosti jsou k dispozici lidské *in vitro* systémy (izolované enzymy, lidské mikrosomy a dokonce lidské hepatocyty), které s velkou výhodou nahrazují systémy hlodavčí, c) ačkoliv jsou potkaní játra použita okamžitě po vyjmutí s organismu, dochází k jejich velmi rychlému odumírání, které lze jenom zpomalit intenzivní dodávkou živin, která bez erytrocytů obvykle vyžaduje vysoké perfuzní rychlosti media - nicméně tento údaj nebyl v textu zmíněn. Dotaz proto směřuje jednak na podmínky perfuze jater a jak byla sledována viabilita orgánu (tvořila se například žluč, která bývá velmi dobrým indikátorem, jelikož proces je závislý na dostatku ATP)? Proč při studiích nebyly používány také komerčně dostupné *in vitro* lidské systémy? V souvislosti s publikovanými pracemi bych chtěl autora poprosit o sumarizaci společných znaků a hlavně mezidruhových rozdílností hlavních izoform P450 metabolizujících léčiva z podrodin CYP3A, CYP2D a CYP2C? Je možné v tomto kontextu vysvětlit relevanci výsledků dosažených na potkaních modelech pro klinickou praxi?
- Hodnocení metabolického poměru u CYP2D6. Jak si předkladatel vysvětluje rozdíl v metabolických poměrech mezi hodnocenou skupinou zdravých dobrovolníků a nemocnými s nově diagnostikovaným psychiatrickým onemocněním? Byly zjištěny nějaké rozdíly mezi těmito skupinami ve věku, pohlaví, stravovacích zvyklostech atd.? Čím si autoři vysvětlovali rozdíly mezi genotypem a fenotypem?

Závěr

Habilitační práce PharmDr. Ondřeje Zendulky, Ph.D., “The role of cytochrome P450 in drug safety and efficacy“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Lékařská farmakologie.

Hradec Králové dne 8.8.2019

.....
podpis