

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. PharmDr. Ján Klimas, PhD., MPH

Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Katedra farmakológie a toxikológie

MASARYKOVA UNIVERZITA Lékařská fakulta- podatelna	
Č.j./E.č.:
Datum/Čas	12 -06- 2019 /.....
Počet listů dokumentu:	2
Počet příl. a listů/sv.:	2
Počet stran/obrázků:	1

Habilitačná práca Dr. Zendulky má charakter súboru publikovaných originálnych vedeckých prác a prehľadových článkov doplneného a rozšíreného o objasňujúci text a záver. Práce sú tematicky rozdelené do 4 oblastí, ktoré sa navzájom prepájajú a dopĺňajú. Celkovo je práca koncipovaná zmysluplne, dokáže v čitateľovi vzbudiť záujem o problematiku a poskytuje mu aj na malom priestore potrebné relevantné informácie pre jej pochopenie.

Dr. Zendulka sa vo svojej výskumnej práci sústredil na farmakokinetické činitele –enzýmy CYP 450 – ovplyvňujúce účinnosť a bezpečnosť biologicky aktívnych látok. Je potrebné zdôrazniť, že Dr. Zendulka si vybral veľmi atraktívnu oblasť farmakológie pre svoj výskum. Je nesporné, že značným problémom farmaceutického priemyslu a lekárskeho vied je extenzívna interindividuálna variabilita v metabolizme liečiv, ktorá môže vyústiť do terapeutického zlyhania, variability v čase nástupu terapeutického odpovede, nepredvídateľným odpovediam na liečivá, prípadne aj k liekovej toxicite. To, že sú ľudské CYP450 gény vysoko polymorfné, je zrejme kľúčovým bodom v tejto problematike.

Oceňujem hľadanie prienikov medzi animálnymi experimentmi (kapitoly 3.-5.) a klinickým výskumom (kapitola 6.), čo umožnilo autorovi získať komplexný pohľad na problematiku a identifikovať translačný potenciál predklinického výskumu. V prvej časti práce (kapitola 3.) autor predstavuje a komentuje úlohu CYP pri synergickej interakcii memantínu a fluoxetínu. V druhej časti (kapitola 4.) predstavuje vplyv rôznych prírodných látok na CYP450. Inovatívnu a možno aj najperspektívnejšou pre hľadanie nových konceptov (podľa môjho názoru) je tretia časť (kapitola 5.), v ktorej autor rozvíja myšlienku endogénnej regulácie aktivity CYP450. Štvrtá časť (kapitola 6.) je zase zaujímavá pre klinicky orientovaného výskumníka, keďže je v nej diskutovaná otázka genotypizácie, resp. potenciálnej fenotypizácie metabolizérov v klinickej praxi.

Súčasťou habilitačnej práce je aj časť Záver, v ktorej sú ešte raz zopakované hlavné výsledky jednotlivých prác. Tu sa však žiaľ čitateľ nemôže ubrániť dojmu (a to je snáď jediná výčitka k práci), že záver je prítomný iba pre naplnenie formálnej povinnosti (záver musí byť) a nie je využitý priestor na zdôraznenie hlavného prínosu výskumného úsilia autora.

Na tomto mieste treba uviesť že Dr. Zendulka sa môže preukázať konzistentným výskumom v danej oblasti, ktorého výsledky publikuje väčšinou ako prvý, korešpondenčný a/alebo senior autor článkami v impaktovaných časopisoch (napr. *Drug Metabolism and Disposition*, IF 3,64, *Current Drug Metabolism*, IF 2,67, v oboch je korešpondenčným autorom). V databáze WoS je uvedených pri jeho výstupoch aktuálne 80 citácií (bez autocitácií) a aktuálny h-index autora je 4.



MUSS1113058

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

--- Autor v animálních experimentoch pracoval s potkaním modelom, ale rovnako má skúsenosti aj analýz z humánných vzoriek. V práci upozorňuje na medzidruhové odlišnosti, ktoré sťažujú jednoduchú transláciu experimentálnych výsledkov do klinickej praxe. Zaujímalo by ma, či vie vyzdvihnúť CYP izoformu, kde translácia z potkana na človeka nie je až tak problematická, respektíve poukázať na takú izoformu CYP, ktorú by on u potkana neodporúčal študovať s takýmto zámerom.

--- V časti venujúcej sa endogénnej regulácii CYP450 autor spomína microRNA, ale detailnejšie sa im nevenuje. Ktoré microRNA regulujúce CYP450 sú v súčasnosti v centre výskumného záujmu.

--- V klinickej časti sa autor, okrem iného, venoval polymorfizmom vysoko prioritného génu CYP2D6. Výsledky naznačujú vysokú interindividulánu variabilitu aj v rámci jednotlivých fenotypových skupín metabolizérov. Je niečo známe o post-transkripčnej regulácii CYP, ktorá by mohla vysvetliť tento nález vysokej interindividuálnej variability?

Záver

Oceňujem, že habilitačná práca pokrýva a prepája oblasť základného a klinického výskumu, čo okrem perspektívneho translačného potenciálu určite zabezpečuje aj neustále generovanie nových atraktívnych hypotéz pre ďalší výskum. Na základe prečítaného je reálne sa domnievať, že výsledky práce Dr. Zendulky môžu prispieť k rozšíreniu vedomostí ohľadne vzťahu CYP450 a bezpečnosti a účinnosti xenobiotík.

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.

Bratislava dne 05.06.2019

— podpis —