

OPONENTSKÝ POSUDEK

na doktorskou dizertační práci
„Interakce vybraných antiepileptik s efluxními lékovými ABC
transportéry a nukleárními receptory“

Autor doktorské dizertační práce: Mgr. Lukáš Červený

Pracoviště: Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
katedra farmakologie a toxikologie

Odborný školitel dizertanta: doc. PharmDr. František Štaud, Ph.D., FaF UK Hradec
Králové, katedra farmakologie a toxikologie

Oponent dizertační práce: prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc., Univerzita obrany, Fakulta
vojenského zdravotnictví v Hradci Králové, katedra toxikologie

Obecná charakteristika práce

K oponentuře předložená dizertační práce je věnována problematice objasnění příčin selhávání antiepileptické léčby metodami molekulární farmakologie. Byly řešeny interakce vybraných antiepileptik s efluxními ABC transportéry a nukleárními receptory. Dizertační práce vznikla za podpory výzkumných projektů financovaných GAČR a GAUK. Práce je napsána na 72 stranách textu ve formě komentovaného souboru 4 publikací, které byly otištěny v časopisech s recenzním řízením. Součástí práce je přehled publikační a přednáškové aktivity dizertanta.

Zhodnocení dizertační práce

Epilepsie, jako chronické onemocnění CNS různé etiologie, postihuje okolo 1% populace. Přibližně jedna třetina pacientů s epilepsií tvoří skupinu, kde dostupná antiepileptika jsou terapeuticky neúčinná. Tato farmakorezistence vede k selhání kontroly epileptických záchvatů a tím představuje vážný klinický problém spojený až se zvýšeným rizikem úmrtí pacienta. Zvýšená exprese efluxních lékových ABC transportérů v hematoencefalické bariéře je považována za jednu z příčin selhávání antiepileptické léčby. Předkládaná práce svým zaměřením tedy představuje významný problém klinické farmakologie.

Úvod práce je věnován farmakologii epilepsie. Tato část je podána přehledně, systematicky a vyúsťuje k formování pracovní hypotézy obsahového zaměření dizertační práce. Další části pak obsahují soubory dostupných informací z oblasti interakce antiepileptik s efluxními lékovými transportéry a role studovaných ABC transportérů ve vzniku rezistence vůči antiepileptické léčbě a dále z oblasti interakce kyseliny valproové s nukleárními receptory (CAR a PXR) a vlivu této interakce na expresi některých enzymů, které jsou součástí cytochromu P450. Výše zmíněné části obsahují také popisy metodik použitých při experimentálním řešení stanovených cílů práce.

Cíle práce jsou celkem tři, jsou konkrétní, náročné a jejich splnění může přinést doplňující informace k vysvětlení vzniku rezistence k antiepileptické léčbě, popis interakcí antiepileptik s nukleárními receptory a vliv této interakce na expresi některých genů.

Podíl dizertanta na v dizertaci uváděných prací je konkrétně uveden a z něj vyplývá zcela zřejmý rozsah prací (provádění experimentů, jejich hodnocení, příprava rukopisu), které dizertant realizoval. Souhrnně je možné uvést, že dizertant je u tří prací zveřejněných v časopisech s IF 2x prvním autorem a 1x druhým autorem. V přehledné práci, jejíž obsahem je řešená problematika a která byla zveřejněna v českém časopise je dizertant druhým autorem.

V seznamu použité literatury je uvedeno 109 titulů odborných sdělení, podstatná část z nich je z posledních pěti let, je uvedena řada titulů z posledních jednoho až dvou let. Literatura je veskrze moderní a dokládá úroveň metodologického řešení této problematiky v současné době používanými metodami molekulární farmakologie.

V **souhrnu** uvedené údaje se vztahují plně k tématu a zaměření práce, dosažené výsledky jsou věcně komentovány a z nich pak činěny adekvátní závěry. Tím, že výsledky realizovaných experimentů byly publikovány formou tří sdělení v časopisech s relativně velmi pěkným IF byla potvrzena správnost architektury celého projektu od formulace tématu řešení, odůvodnění řešení, adekvátnost použitých metodických přístupů, hodnota a význam dosažených výsledků a jejich interpretace, novost těchto výsledků, jejich význam a uznání tím, že jsou již citovány jinými autory. Citovatelnost výsledků těchto nedávno zveřejněných prací v kvalitních časopisech bude v nejbližší době jistě dále stoupat.

Po formální stránce má práce dobrou úroveň, má logické členění, je napsána přehledně, má odpovídající grafickou a obrázkovou dokumentaci. Ostatně převažující částí práce jsou xerokopie již publikovaných sdělení. Autor se však nevyvaroval některých drobných opomenutí, kterých si oponent při čtení práce povšiml.

str. 3 obr. 2 – popis hematoencefalickou (správně hematoencefalickou)

str. 13 – nejednotné psaní CAR-Car, PXR-Pxr

str. 18 – uprostřed, popis inteakcí (správně interakcí)

str. 63 – 7. citace práce citovaný (správně citovány)

str. 64 – uprostřed věta: Většina pacientů rozdílnými mechanismy – nedává smysl.

Otázky oponenta

- 1) Co lze očekávat v budoucnu od dále se rozvíjejících molekulárně biologických metod a jejich použití pro identifikaci exogenních ligandů nukleárních receptorů ze skupiny antiepileptik?
- 2) CAR a PXR jsou součástí rodiny nukleárních receptorů. Mohl byste šířeji charakterizovat rodinu nukleárních receptorů?

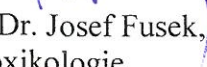
Souhrnné hodnocení práce

Doktorská dizertační práce Mgr. Lukáše Červeného „Interakce vybraných antiepileptik s efluxními lékovými ABC transportéry a nukleárními receptory“ řešila medicínsky významné téma, vytkla si konkrétní a náročné cíle a tyto cíle byly splněny. Autor dizertace přinesl řadu výsledků z problematiky objasnění vzniku farmakorezistence při používání studovaných antiepileptik. Tyto výsledky byly dosaženy náročnými a moderními metodami molekulární farmakologie, experimentální problematiku řešit dizertant na školícím pracovišti do značné míry samostatně, z části ve spolupráci s jinými pracovníky v rámci školících pracovišť. Podstatná část získaných výsledků byla publikována jako nová a originální zjištění v časopisech s IF. Publikační aktivita dizertanta je velmi pěkná a nadstandardní. Zahrnuje 5 publikací v časopisech s recenzním řízením, z toho 4 publikace jsou v časopisech s IF, souhrnný impakt je 11,46. Citační index podle SCI je 4. Dále je dizertant autorem 6 prezentací (ústní a posterová sdělení) na domácích i zahraničních odborných konferencích.

Závěr

Mgr. Lukáš Červený má velmi dobré znalosti v dané problematice a dosaženými výsledky jednoznačně prokázal schopnost samostatné a tvůrčí práce. Proto doporučuji dizertační práci k obhajobě a jako jeden z podkladů pro udělení akademické hodnosti Ph.D. Mgr. Lukáši Červenému.

V Hradci Králové dne 14. 11. 2007


prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
katedra toxikologie
FVZ UO, Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: fusek@pmfhk.cz
tel.: 973 253 105