

OPONENTSKÝ POSUDEK

doktorské dizertační práce
**„Vliv genetické predispozice jedince na farmakokinetiku
a farmakodynamiku vybraných opioidů“**

Autor práce: MUDr. Olga Matoušková

Pracoviště: Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta v Praze, Farmakologický ústav

Školitel: Prof. MUDr. František Perlík, Dr.Sc., Farmakologický ústav 1. LF UK v Praze

Oponent: Doc. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D., Ústav farmakologie, UK LF v Hradci Králové

Obecná charakteristika práce:

Předložená dizertační práce představuje řádně strukturovaný rukopis se všemi náležitostmi (abstrakt, obsah, souhrn, seznam zkratk, seznam vlastních publikací, úvod, cíle, metodiky, výsledky, diskuze, závěry, seznam literatury, a přiložené publikované práce autorky). Celkový rozsah práce je 76 stran včetně 7 obrázků a 22 tabulek. Současně je přiloženo 6 publikací in extenso (až na jednu výjimku všechny v zahraničních časopisech s IF) u dvou z nich je předkladatelka prvním autorem (obě v zahraničním časopise s IF). Kumulativní IF publikovaných prací autorky je 10,5. Citační ohlas – 11x dle WoS.

Zhodnocení dizertační práce:

V **úvodní kapitole** se autorka postupně zabývá problematikou studovaných opioidních analgetik, enzymem CYP2D6, transportérem MDR1, včetně jejich polymorfismů a metodami pupilometrie a hodnocení bolesti v klinické praxi. Celkově je úvod zpracován velmi přehlednou a srozumitelnou formou a nabízí kvalifikovaný základ pro vlastní odbornou práci.

Cíle práce se podařilo formulovat jasně, jsou aktuální se směřováním na studium vlivu polymorfismů CYP2D6 a MDR1 na farmakokinetiku a farmakodynamiku tramadolu. Dalším cílem byla snaha o nalezení vztahu těchto polymorfismů k analgetickým a nežádoucím účinkům piritramidu u akutní pooperační bolesti.

Zvolené **metody** odpovídají cílům řešení, jsou sofistikované a prezentovaný objem dosažených výsledků naznačuje intenzivní výzkumnou činnost autorky. Zejména se to týká stanovování genotypů, pupilometrie a sledování plazmatických a močových koncentrací tramadolu a jeho metabolitů.

Výsledková část práce je velmi bohatá, založena na prezentaci dat publikovaných v časopisech s impakt faktorem, u větší části z nich je předkladatelka hlavním autorem. V souladu s cíli jsou postupně prezentovány tři okruhy poznatků. Jako první je pilotní studie, ve které autorka prezentuje vyšší C_{max} hodnoty tramadolu u nemocných s variantním MDR1 3435TT genotypem. V následující rozsáhlejší studii se autorům podařilo prokázat výrazné zvýšení plazmatických koncentrací tramadolu a snížení koncentrací (i močových) jeho aktivního metabolitu ODT u PM pro CYP2D6. Variantní MDR1 3435CT/TT genotyp současně podmínil pokles močových koncentrací ODT proti dobrovolníkům s WT 3435CC alelou. Tyto

rozdíly se akcentovaly, pokud byl genotyp CYP2D6 a MDR1 analyzován současně. V další studii byl posuzován vztah polymorfismů CYP2D6 a MDR1 a výsledků pupilometrického vyšetření. Podařilo se prokázat, že některé parametry z pupilometrie (zejména INIT – iniciální průměr zornice) mohou velmi dobře predikovat výskyt EM CYP2D6 a MDR1 3435CC statusu. Finální část výsledků prezentuje lepší analgetickou odpověď na pooperačně aplikovaný piritramid u EM CYP2D6 nemocných. Podobně lepší byla i odpověď u nemocných s WT MDR1 2677GG alelami než u nemocných s variantním 2677GT/TT genotypem.

Diskuse, závěr i souhrn odpovídají dosaženým výsledkům. Autorovi se podařilo přiléhavě interpretovat prezentovaná data v kontextu s recentními poznatky. Následně učiněné závěry jsou střizlivé a podtrhují význam získaných výsledků. V tomto směru byla role oponenta výrazně zjednodušena, jelikož většina prezentovaných výsledků prošla náročným revizním procesem v rámci přijetí k publikaci v časopisech s IF.

Po formální stránce má práce dobrou úroveň, má logické členění, je napsána stručně, přehledně, má odpovídající grafickou a obrázkovou dokumentaci.

Připomínky oponenta:

Velmi sporadické překlepy (např. str. 61, ř. 20 – polymorfismu; str. 19/20 – organizmu/organismu). Nijak neovlivňují kvalitu celé práce.

Dotazy oponenta:

- Rozsah provedených prací je značný. Může autorka definovat na čem, a jak se konkrétně podílela?
- Problematika genotypu MDR1 je náročná, protože se zde uplatňují i vlivy regulujících nukleárních receptorů např. pregnane X receptoru. Je v současnosti známo něco o funkčním významu polymorfismů těchto receptorů ve vztahu k MDR1?
- Proč jste zvolili měření tramadolu a jeho metabolitů v 2,5 hodině po podání? Nemohlo v této souvislosti být lepší sledování AUC?
- Zkusili jste provést korelace resp. regresní analýzu vztahu výsledků pupilometrického vyšetření a dosažených koncentrací tramadolu nebo jeho metabolitu v plazmě?

Zhodnocení publikační aktivity autora:

Předložená dizertační práce má základ v několika kvalitních pracích, které byly publikovány v časopisech s IF (kumulativní impakt faktor prací autorky je 10,5). Prvoautorství u dvou z těchto prací je dokladem systematické a kvalitní vědecké práce autorky předložené dizertační práce MUDr. Olgy Matouškové. Tím autorka současně plní kritéria pro úspěšnou obhajobu dizertační práce.

Souhrnné hodnocení práce:

Předložená dizertační práce jednoznačně dokazuje, že doktorandka během svého studia pracovala ve zkušeném výzkumném kolektivu, zvládla značný rozsah metodik, od přípravy studie, přes velmi personálně náročnou práci při sběru klinických vzorků, jejich následném


zpracování sofistikovanými molekulárně-biologickými metodami, vyhodnocování dat až po sepisování rukopisů, jejichž publikování dokázala uhájit v časopisech s impakt faktorem. Dosažené publikační výstupy jsou dokladem, že stanovené cíle dizertační práce byly splněny v odpovídajícím rozsahu.

Závěr:

Konstatuji, že oponovaná práce MUDr. Olgy Matouškové splňuje v plném rozsahu požadavky kladené na dizertační práci. Dokládá schopnost autorky samostatně úspěšně řešit složité vědecké problémy, využívat k tomu nejmodernější metody a přístupy a výsledky vhodnou formou prezentovat. Práce má nejen hodnotu jako kvalifikační spis, ale představuje i značný vědecký přínos.

Doporučuji proto kladné přijetí dizertační práce a její podstoupení k dalšímu řízení, jehož zakončením bude udělení hodnosti PhD.

V Hradci Králové dne 22.9.2011


Doc. MUDr. Stanislav Mičuda, PhD.
Ústav farmakologie
UK v Praze, LF v Hradci Králové