

POSUDEK OPONENTA DISERTAČNÍ PRÁCE

Téma dizertační práce : ***Studium úlohy biotransformačních enzymů v chemické karcinogenezi***

Jméno doktorandky: **Mgr. Eliška Kondrová**

Jméno oponenta: **Doc. RNDr. Lenka Skálová, Ph.D.**

Předkládaná disertační práce Mgr. Elišky Kondrové přináší nové poznatky o destrukci cytochromů P450 a vzniku oxidativního stresu vlivem vybraných chinoidních látek. Téma disertační práce je velmi aktuální a významné nejen z teoretického vědeckého hlediska, ale i z hlediska praktického, protože testované látky představují jak běžné průmyslové kontaminanty, tak i cytostatika často využívaná k léčbě nádorových onemocnění. Studium vlivu těchto látek na cytochromy P450 a rozvoj oxidativního stresu je důležité pro pochopení mechanismu toxického působení těchto látek v organismu.

V teoretické části své dizertační práce Mgr. Eliška Kondrová stručně seznamuje čtenáře s cytochromy P450, s metodami studia biotransformace, s toxicitou chinoidních látek a s polyfenolickými antioxidanty. Seznam zkratk je vhodně zařazen před teoretickou část, což velmi usnadňuje porozumění textu. Cíle disertační práce jsou formulovány jasně a promyšleně. K dosažení cílů zvolila autorka moderní přístupy a metody. Bakteriální membrány obsahující lidské rekombinantní cytochromy P450 představují velmi zajímavý *in vitro* modelový systém stejně jako mikrosomy z homogenátu jater miniprasete. Spektrum použitých laboratorních technik svědčí o vysoké metodické úrovni pracoviště.

Velkým kladem práce je kvalita experimentálních výsledků, které přinesly nové teoretické poznatky a staly se náplní několika vědeckých publikací. Získané poznatky navíc tvoří dobrý základ pro další vědeckou práci v této oblasti. V disertační práci jsou výsledky zpracovány přehledně a vhodně demonstrovány obrázky a grafy. Mne osobně velmi zaujala kvalitně zpracovaná diskuze, kde jsem našla vysvětlení většiny otázek, které mne napadaly v průběhu čtení výsledkové části. Promyšlené zpracování diskuze s množstvím literárních odkazů svědčí o skutečné vědecké erudici doktorandky. Závěry jsou výstižně shrnuty v poslední kapitole. I po formální stránce je disertační práce zpracována velmi pěkně a pečlivě s minimem překlepů a omylů.

Mám pouze drobnou připomínku k názvu dizertační práce, který byl dle mého názoru zvolen příliš všeobecně a nevystihuje tak přesně vlastní náplň projektu.

K práci mám následující otázky:

- Str. 4 – Co znamená „terminální“ oxidasa?
- Str. 32 – Příprava lidských rekombinantních CYP probíhala v *E. coli*. Jak velké je riziko získání ne zcela „lidských“ enzymů vlivem odlišných posttranslačních úprav?
- Str. 57 – „Přítomnost NADPH.... neovlivnila 6-hydroxylaci chlorzoxazonu a 6-hydroxylaci testosteronu....“ Opravdu probíhaly uvedené reakce bez NADPH?
- Str. 65 - Aktivita hojně zastoupených isoformů CYP3A4 a CYP2E1 nebyly DOX inhibovány, ačkoli došlo k výraznému poklesu celkového obsahu P450. Máte pro toto nějaké vysvětlení?
- Str. 68 – Z tabulky je zřejmé, že s rostoucí koncentrací DOX se tvorba hydroxylových radikálů mírně snižuje, zatímco na obrázku 32 je demonstrována opačná tendence. Prosím, vysvětlete.

Závěr

Prezentovaná dizertační práce i výsledky publikované v kvalitních časopisech mě opravňují k prohlášení, že Mgr. Eliška Kondrová prokázala schopnost samostatné vědecké práce. Předloženou dizertační práci považuji za hodnotnou a doporučuji ji k obhajobě.

V Hradci Králové, 6.5.2008


Doc. RNDr. Lenka Skálová, Ph.D.

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta,
Katedra biochemických věd