



Oponentský posudek disertační práce Mgr. Michaely Šadibolové

Disertační práce Mgr. Michaely Šadibolové se zabývá studiem biotransformačních přeměn vybraných sekundárních rostlinných metabolitů a jejich účinkem na enzymy metabolismu léčiv. Jedná se o téma velmi zajímavé a aktuální, zvláště z pohledu možných lékových interakcí konzumovaných přírodních látek a současně aplikovaných léčiv.

Po formální stránce je disertační práce rozdělena do několika částí. První část obsahuje teoretický úvod do problematiky metabolismu cizorodých látek, detailně popisuje enzymy účastnící se metabolismu xenobiotik a také obsahuje základní informace o studovaných látkách – seskviterpenech a prenylflavonoidech. V další kapitole jsou specifikovány cíle disertace. V následující kapitole jsou vyjmenovány tři publikace, na kterých je disertace založena, včetně specifikace příspěvku magistry Šadibolové při jejich přípravě. Zde bych chtěla vyzvednout, že všechny tři práce jsou publikovány v prestižních časopisech s vysokým impakt faktorem a nacházejí se v prvním kvartilu (*Q1*), v jednom případě i v prvním decilu žebříčku hodnocení časopisů v daném oboru. (Jedná se o časopisy: *International Journal of Molecular Sciences* $IF_{2019} = 4,556$, *Q1*; *Archives of Toxicology* $IF_{2022}=6,1$, *Q1*, *D1*; *Nutrients* IF_{2020} *Q1*).

Pátá kapitola shrnuje výsledky experimentální práce tak, jak jsou uvedeny v příložených publikacích. V první práci je pozornost věnována jednak studiu ovlivnění exprese mRNA a proteinů biotransformačních enzymů po aplikaci seskviterpenů s využitím lidských jaterních tkáňových řezů. V druhé práci byly velmi zajímavé výsledky získány při sledování metabolických přeměn helenalinu (seskviterpenový lakton) a jeho inhibičních efektů na aktivitu cytochromů P450. Trochu překvapujícím výsledkem je zde významná účast extrahepatálního cytochromu P4502A13 na metabolismu této látky. Třetí okruh výsledků dokumentující experimentální práci doktorandky je zaměřen na efekt prenylflavonoidů z chmele na enzymy II.fáze metabolismu léčiv s využitím CaCo buněk jako experimentálního modelu.

V dalších kapitolách jsou všechna získaná experimentální data zhodnocena v bohaté diskusi a nakonec jsou formulovány stručné a jasné závěry disertační práce.

O kvalitě a odborných schopnostech Mgr. Šadibolové svědčí přehled jejích přednášek, plakátových sdělení a publikací týkajících se buď přímo tématu její disertační práce, nebo blízké problematiky. V letech 2020-2022 byla doktorandka řešitelkou grantového projektu GA UK a v letech 2021-2022 projektu START/MED Univerzity Karlovy.



V několika grantových projektech Grantové agentury České republiky byla členem řešitelského týmu.

Vzhledem k tomu, že předložená disertační práce přináší řadu nových poznatků, které byly ověřeny experimentálně a byly rovněž publikovány v prestižních mezinárodních časopisech, mohu s přesvědčením doporučit disertační práci Mgr. Michaely Šadibolové k přijetí jako podkladu pro udělení titulu Ph.D. ve smyslu příslušných právních norem.

V diskusi bych uvítala odpověď na otázky:

- 1) V práci je uvedeno, že koncentrace seskviterpenů v plasmě v závislosti na dávce se pohybuje od jednotek po nižší desítky $\mu\text{mol.l}^{-1}$, a že byla pozorována afinita k jaterní tkáni. Je známo, jakým způsobem se tyto látky dostávají do buňky? Existují specifické transportéry?
- 2) Při konzumaci potravin obsahující seskviterpeny a prenylované flavonoidy dochází s největší pravděpodobností k interakci těchto molekul s bakteriemi střevního mikrobiomu. Je něco známo o metabolismu seskviterpenů a prenylovaných flavonoidů za účasti enzymů střevních bakterií?

Závěrem jen opakuji svoje doporučení k přijetí práce Mgr. Šadibolové k dalšímu řízení, tj. obhajobě a udělení titulu Ph.D..

V Olomouci dne 20.2.2024

Doc. RNDr. Eva Anzenbacherová, CSc.

