

Oponentský posudek diplomové práce Kateřiny Levové

Metabolická detoxikace karcinogenních aristolochových kyselin cytochromy P450

V předkládané diplomové práci se kolegyně Levová zaměřuje na výzkum detoxikačních mechanismů aristolochových kyselin, jež jsou považovány za hlavního podezřelého při vzniku tzv. Balkánské endemické nefropatie. Tyto karcinogenní sloučeniny rostlinného původu zcela průkazně způsobují u některých osob intersticiální fibrózu s následnou kancerizací močových cest. Základní výzkum tak závažného onemocnění, jakým rakovina je, považuji za velmi přínosný.

V úvodu práce je přehledně vysvětlen mechanismus kancerogeneze a biotransformace xenobiotik mikrosomálním monooxygenasovým systémem. Poměrně rozsáhlá část je věnována regulaci exprese cytochromů P450. Poslední kapitolou úvodní části je souhrn informací o aristolochových kyselinách s detailními schématy, dobře doplňujícími textovou část. K úvodní části mám jen poznámku, že zcela vhodné kvůli jednomu odstavci kapitolu členit na šest podkapitol, jako v případě kap.1.3.1.5.1.1. Poslední souvětí této kapitoly je také poněkud méně srozumitelné.

Experimentální část je uspořádána dobře a přehledně. Autorka prováděla izolaci biologicky aktivních molekul, což bezpochyby vyžadovalo obrovskou míru precizní práce. Stanovovala jejich aktivitu a dále je zpracovávala pro účely této práce speciálními metodami. Další část výzkumné práce autorka věnovala optimalizaci podmínek pH a doby inkubace a studiu oxidace aristolochové kyseliny I jaterními mikrosomy metodou HPLC, dále prováděla kinetické a inhibiční studie v rekonstituovaných systémech.

Výsledky, kterých Kateřina Levová dosáhla splňují cíle diplomové práce. Autorka experimentálně prokázala, které izoformy cytochromů P450 jsou nejefektivnější při oxidaci kyseliny aristolochové I na její *O*-demetylační produkt. Výsledky zapadají do širokého výzkumného záměru započatého v roce 1993, kdy byla popsána nefropatie způsobená čínskými bylinami. Předpokládám, že budou dále využity pro výzkum toxicity aristolochových kyselin.

Literární přehled je dostatečný a citace jsou aktuální. Jen bych doporučovala nepoužívat pomíjivé odkazy na webové stránky (citace 19) a kontrolovat zda článek přijatý do tisku vyšel (citace 63). Také číslování citací není zcela přesné, např. na straně 26 je text o polymorfismu cytochromů P450, ale článek, z něhož je citace uvedena pojednává o regulaci cytochromů P450 1A1.

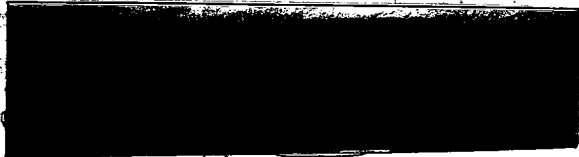
Celá práce působí velice uceleným dojmem. Srozumitelnost textu a jazyková úroveň je celkem dobrá. Formálně obsahuje jen dva překlepy a nepřesných vyjádření typu „mutantní chyba metabolismu“ nalézám minimálně.

Po odborné stránce naprosto splňuje požadavky kladené na diplomovou práci a proto ji doporučuji k obhajobě a navrhuji ohodnotit známkou výborně.

Dovolte mi několik poznámek, ke kterým bych ráda znala komentář diplomantky:

1. Můžete vysvětlit proč mikrosomy nepremedikovaných zvířat mají obdobné výsledky při studii s porovnáváním pH, jako mikrosomy zvířat premedikovaných Sulfanem I (str. 46)? Podobná situace je patrná i při kinetických studiích.

V Praze dne 17.5.2009



Mgr. Zuzana Mandatorová