

Posudek školitelky diplomové práce Kateřiny Levové „Metabolická detoxikace karcinogenních aristolochových kyselin cytochromy P450“

Diplomová práce Kateřiny Levové byla vypracována na katedře biochemie PřF UK v letech 2008-2009 jako součást grantového projektu GAČR (303/09/0472) a výzkumu řešeného v internacionálním rámci, společně s Německým centrem výzkumu rakoviny v Heidelbergu a Ústavem pro rakovinu v Londýně. Projekt se zabývá studiem metabolismu aristolochových kyselin je jejich participací na vývoji ledvinných onemocnění jako jsou nefropatie vyvolaná čínskými bylinami (nyní označované jako neuropatie vyvolaná aristolochovými kyselinami) a balkánské endemické nefropatie. V diplomové práci byla řešena část výzkumu týkající se studia detoxikačního metabolismu aristolochové kyseliny I (AAI). Jednalo se o poznání, které cytochromy P450 mikrosomální frakce jater různých organismů včetně člověka jsou v detoxikaci AAI nejúčinnější.

Kateřina Levová se zhostila zadaného úkolu velice úspěšně. Pracovala se zaujetím a velkou pílí. Mohou konstatovat, že významně přispěla k získání výsledků, které jsou důležitou součástí řešení výzkumného směru, týkajícího se problematiky toxického působení přírodních aromatických nitrosloúčenin, kterými aristolochové kyseliny jsou, na organismy. V průběhu vypracovávání své diplomové práce zvládla řadu metod, které jsou nutné pro biochemický výzkum, jako jsou práce s enzymovými systémy mikrosomů, studium kinetik enzymových reakcí, centrifugační metody a metody analytické, především HPLC. Všechny tyto experimentální metody kolegyně Levová bravurně zvládla. Rovněž výsledky, které vypracováváním diplomové práce získala jsou podstatné pro řešení tohoto výzkumného směru. V diplomové práci zjistila, že AA I je metabolisována mikrosomálními cytochromy P450 na demethylační metabolit, aristolochovou kyselinu Ia (AAIa) a indukčními a inhibičními studii určila též nejefektivnější cytochromy P450, které tuto reakci katalysují. Před metabolickými studii vypracovala a optimalisoval vhodné metody analýsy aristolochové kyseliny I a jejího metabolitu AAI a pomocí HPLC. Zjistila, že jak v modelovém organismu laboratorního potkana, tak v případě lidských enzymů jsou nejefektivnějšími enzymy oxidujícími AAI cytochromy P450 1A1 a 1A2. Získané výsledky jsou původními vědeckými výsledky, které již také byly Kateřinou Levovou presentovány na vědeckém symposiu, konkrétně na Setkání biochemiků a molekulárních biologů pořádaném v dubnu letošního roku v Brně. Vzhledem k původnosti výsledků získaných v diplomové

práci předpokládám, že budou po dopracování a doplnění publikovány v renomovaném vědeckém periodiku.

Závěr:

Kolegyně Kateřina Levová připravila velice kvalitní diplomovou práci, která jak po formální tak i obsahové stránce rozhodně splňuje požadavky kladené na práce obdobného typu. Proto ji plně doporučuji k přijetí k obhajobě a dalšímu řízení.



V Praze, 24.5.2009

Prof. RNDr. Marie Štíbová, DrSc. vyvolaná

katedra biochemie PFF UK

nově práci byla

metabolismus arachidové kyseliny I

frakce 100% sledují