

Oponentský posudek na dizertační práci RNDr. Marty Svobodové:

„Metabolismus karcinogenního o-nitroanisolu, jeho metabolitu o-nitrofenolu a environmentálních polutantů 2-nitrobenzanthronu a 3-nitrobenzanthronu“

Název dizertační práce RNDr. M. Svobodové dobře vystihuje to, čím se autorka ve své práci zabývala. Přispívá k objasnění metabolismu některých aromatických látek, se kterými se setkáváme jako s průmyslovými nebo environmentálními polutanty.

Za významné lze považovat, že byl identifikován dosud neznámý metabolit 2-nitroanisolu (2-NA), který vzniká vedle 2-nitrofenolu (2-NP) a 2,6-dihydroxynitrobenzenu (2,6-DNB) a to jako 2,5-dihydroxynitrobenzen (2,5-DNB). Byly též identifikovány cytochromy P-450 zodpovědné za tvorbu jednotlivých metabolitů 2-NA. 2-NP vznikající z 2-NA je dále metabolizován, a to výlučně jen na 2,5-DNB. I v tomto případě byly identifikovány cytochromy P-450 podílející se na této oxidaci. 2-NP netvoří při přeměně lidskými jaterními mikrozomy žádné adukty s DNA a lze jej tedy považovat za detoxikační metabolit. 3-Nitrobenzanthron (3-NBA) je studovanými enzymovými systémy aktivován za tvorby aduktů s DNA. Reaktivním metabolitem v případě lidské chinonoxidoreduktasy (NQO1) je 3-aminobenzanthron (3-ABA). 2-Nitrobenzanthron (2-NBA) není lidskou NQO1 redukován, i když se zřejmě do aktivního místa váže jako 3-MBA. Proto také inhibuje tvorbu 3-ABA, a tedy i jeho aduktů s DNA.

Dizertační práce je napsána klasickou formou. Úvod je velmi instruktivní, dobře napsaný, ostatně to platí i o zbývajících kapitolách. V práci je použit neobvyklý způsob citování literatury. Citované práce jsou seřazeny abecedně podle jména prvního autora a v tomto pořadí očíslovány. V textu se pak zcela „nechronologicky“ vyskytují jen příslušná čísla. Tento způsob citování jsem našel jen v první práci, která je přílohou dizertace.

Dizertační práce je založena na 7 pracích, publikovaných většinou ve významných mezinárodních časopisech s dobrým „impact“ faktorem. Musely tedy projít důkladnou mezinárodní recenzí a přináší tedy nepochybně velmi aktuální a významné nové poznatky. Výsledky nejen přispívají k porozumění metabolismu některých konkrétních významných polutantů, ale napovídají i o tom, jakými cestami mohou být metabolizovány i další podobné polutanty.

K práci nemám žádné závažné připomínky, měl bych jen dvě drobnosti:

1. Zdá se mi zvláštní, že jako metabolit 2-NA vzniká 2,6-DNB, když z 2-NA vzniká přednostně 2-NP a z něj výlučně 2,5-DNB.
2. Domnívám se, že na str. 81 by nemělo být, že 2-NBA inhibuje tvorbu aduktů 3-NBA s DNA, ale že 2-NBA inhibuje tvorbu 3-ABA a tedy i jeho tvorbu aduktů s DNA. Adukty tvoří 3-ABA a ne 3-NBA.

Uvedené připomínky v žádném případě neovlivňují moje hodnocení práce, kterou považuji za výbornou. Podle mého názoru předkládaná dizertační práce zcela splňuje požadavky kladené na takového práce a jistě dokládá předpoklady autorky k samostatné vědecké práci. Disertační práci jednoznačně doporučuji k obhajobě, a v případě úspěšné obhajoby doporučuji udělení titulu „Ph.D.“.

V Praze dne 27. 8. 2010

Prof. RNDr. Gustav Entlicher, CSc.
Katedra biochemie PŘF UK Praha