



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

500 05 Hradec Králové, Heyrovského 1203, Česká republika, <http://www.faf.cuni.cz>
tel. +420495067111, fax +420495518002

POSUDEK OPONENTA DISERTAČNÍ PRÁCE

Téma disertační práce : **Interakce léčiv s nukleárními receptory při regulaci biotransformačních enzymů a lékových transportérů**

Jméno doktorandky: **Mgr. Alice Nová**

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

Předkládaná disertační práce Mgr. Alice Nové roz. Rulcové přináší nové poznatky o molekulárních mechanismech regulace enzymů metabolizujících léčiva. Biotransformační enzymy a lékové transportéry zásadním způsobem ovlivňují žádoucí i nežádoucí účinky léčiv a studium jejich regulace je proto právem v popředí vědeckého zájmu.

V teoretické části doktorandka stručně seznamuje čtenáře s biotransformací xenobiotik. Stěžejní část teoretické části disertační práce je věnována nukleárním receptorům, jejich struktuře, funkci a významu.

Cíle disertační práce jsou jasně formulované a zvolené metodické přístupy pak těmto cílům plně odpovídají: K dosažení cílů doktorandka zvolila moderní molekulárně-biologické postupy a využila kvalitní přístrojové vybavení. Vysoká metodická úroveň experimentální práce pak byla zárukou pro získání hodnotných výsledků. Tyto výsledky jsou v disertační práci přehledně zpracovány, dokumentovány tabulky a grafy a adekvátně diskutovány. Závěry jsou pak výstižně shrnuty v poslední kapitole.

K disertační práci přistoupila doktorandka svědomitě, o čemž svědčí bohaté odkazy na literární prameny (více než 120 citací). Výsledky, které doktorandka získala v rámci své disertační práce, se staly součástí 3 vědeckých článků publikovaných či akceptovaných v kvalitních zahraničních časopisech. Tato skutečnost značně usnadňuje práci oponenta disertační práce, neboť všechny experimenty a výsledky doktorandky již prošly náročným recenzním řízením.

Předkládaná práce zcela splnila zadané cíle. Doktorandka svoji prací přinesla nové informace, které rozšiřují vědecké poznání a jsou podnětem pro další vědeckou práci v dané oblasti.

K práci mám následující připomínky:

- Kvalitu práce zbytečně snižuje:
 - o Velké množství anglických slov či anglikanismů (např. upregulace, uptake, cross-talk, aryl hydrokarbonový atd.), z nichž většina má vhodný český překlad
 - o Časté použití anglického slovosledu, který dokonce v některých případech mění význam názvu (např. organický kationtový transportér, ligand vazebná specifita atd.)
 - o Názvy enzymů psané odděleně (v češtině se píše dohromady)
 - o Střídavé používání konzervativního (např. organismus) a progresivního (např. izoforma, transferáza) pravopisu
 - o Pravopisné chyby např. lipozomy (lze psát pouze se „s“)
- Tabulka 3 – odlišný vzhled některých vzorců
- RT-PCR- zkratka bývá používána pro „real-time PCR“ a překládána jako kvantitativní PCR

Dotazy:

- Str. 22 – Je důsledkem indukce CYP3A4 vždy snížení terapeutického účinku?
- Str. 25 – Jakým způsobem GR β inhibuje aktivaci cílových genů přes GR α ?
- Str. 29 – Které další enzymy 1.fáze biotransformace jsou indukovatelné? Jakým mechanismem?
- Obr. 26 – Jak si vysvětlujete rozdíl v účinku CHP derivátů a CITCO v HepG2 s CAR a v hepatocytech?

Závěr:

Předložená disertační práce a publikační aktivita Mgr. Alice Nové mě opravňují k prohlášení, že doktorandka prokázala schopnost samostatné tvořivé vědecké práce. Proto doporučuji, aby po obhajobě disertační práce byl Mgr. Alici Nové udělen titul Ph.D.

V Hradci Králové, 28.8.2013

Prof. RNDr. Lenka Skálová, Ph.D.
Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta,
Katedra biochemických věd