

Téma diplomové práce:

***Regulace exprese klinicky významných ABC transportérů léčiv a xenobiotiky***

Jméno studenta, studentky:

***Barbora Pospíšilová***

Jméno oponenta:

***Doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.***

## **II. Posudek oponenta**

Posuzovaná diplomová práce řešeršního charakteru shrnuje v současné době známé literární údaje o dvou nukleárních receptorech a jejich významu pro regulaci biotransformačních a transportních procesů důležitých pro léčiva. Cílem práce bylo soustředit údaje o pregnanovém X receptoru a konstitutivním androstanovém receptoru, které by se především týkaly souvislostí mezi řízením biotransformace a membránového transportu xenobiotik.

V jednotlivých kapitolách práce autorka shrnuje obecné údaje o nukleárních receptorech, charakterizuje mechanismy aktivace transkripční regulace genů pomocí uvedených receptorů, expresi těchto receptorů v jednotlivých tkáních, a nejdůležitější klinické interakce zprostředkované oběma receptory. V dalších kapitolách jsou shrnuty základní poznatky o skupině ABC membránových transportérů a skupině cytochromu P-450 a o regulačních vztazích mezi těmito systémy a nukleárními receptory. Autorka čerpala informace z velkého množství odborné literatury. Citace jsou uváděny adekvátním způsobem, seznam použité literatury je připojen v závěru práce. Celková grafická a jazyková úprava diplomové práce je na velmi dobré úrovni.

K předložené diplomové práci mám několik dotazů a poznámek:

1. Pro mnohé termíny z molekulární biologie, které jsou použity v práci neexistuje odpovídající český výraz. Avšak skutečně se nepoužívá český ekvivalent např. k sousloví "cell-based assays"?
2. Na str. 12 je uvedena formulace "ligandy nukleárních receptorů jsou malé a lipofilní". Dále se píše o tom, že se jedná např. o steroidní látky, které mají z farmakologického pohledu relativně velkou molekulu.
3. Neexistuje i nějaké ledvinné onemocnění, které je spojeno s poruchou některého z ABC transportérů?
4. Lze očekávat podobné výrazné mezidruhové rozdíly v expresi ABC transportérů jako jsou např. uváděné rozdíly v expresi izoenzymů CYP450? Má tedy v budoucnosti vůbec význam studium regulací pomocí PXR a CAR na zvířecích experimentálních modelech?

Posuzovaná práce shrnující informace o stavu poznání v oblasti souvislostí mezi vybranými nukleárními receptory a biotransformací a membránovým transportem farmak je uspořádána velmi přehledně a lze ji pokládat v rámci možností za dobře srozumitelnou. Práce poskytuje zajímavé údaje o velmi významné a aktuální problematice, která je dosud jen velmi málo prostudovaná. Informace v práci obsažené mohou sloužit jako teoretické východisko k řadě experimentálních studií. Předložená diplomová práce splnila vytyčené cíle a odpovídá nárokům, které jsou kladeny na tento typ odborného sdělení, a proto ji doporučuji k obhajobě.

Navrhovaná klasifikace: ***výborně***

V Hradci Králové dne: 30. 5. 2006

---

Podpis oponenta diplomové práce