

## Oponentský posudek doktorské disertační práce RNDr. Františka Bárty

### Funkce biotransformačních enzymů ve vývoji nefropatií vyvolaných aristolochovou kyselinou

Předkládaná disertační práce se zabývá velmi zajímavým a aktuálním tématem studia látek, aristolochových kyselin (AA), jež se podílejí na vzniku dvou závažných ledvinných onemocnění, nefropatie vyvolané aristolochovou kyselinou (AAN) a Balkánské endemické nefropatii (BEN). Obě tato onemocnění spojuje několik stejných klinických projevů, ale liší se v rychlosti vývoje onemocnění. Navíc jsou obě nefropatie spojovány s vývojem urotheliálních nádorů díky karcinogennímu působení AA.

Hlavní cíle disertační práce byly tři, přičemž první se zaměřil na poznání molekulárního mechanismu AAN, především na proces redukční bioaktivity a oxidační detoxikace AAI a enzymy, které tento rostlinný alkaloid metabolizují. Druhým cílem bylo určit podíl jednotlivých cytochromů P450 na oxidační detoxikaci AAI v lidských a potkaních játrech, v hlavním orgánu metabolizujícím cizorodé látky v organismu. Dalším cílem práce bylo studium podílu mykotoxinu, ochratoxinu A, na etiologii BEN. Konkrétně byl hodnocen vliv ochratoxinu A na genotoxicitu rostlinného extraktu AA a na vývoji BEN. Výsledky ze všech tří hlavních oblastí studia jsou v předkládané práci srozumitelně a přehledně zpracovány.

Za velmi zajímavý považuji výsledek o vlivu cytosolární reduktasy NQO1 v bioaktivaci AAI vedoucí k tvorbě aduktů AAI s DNA *in vitro* a rovněž *in vivo* a především unikátní výsledek týkající se dikumarolu jakožto inhibitoru a zároveň induktoru NQO1 *in vitro* a *in vivo*. Za neméně důležité považuji nové informace o účasti CYP na metabolismu AAI, kdy bylo zjištěno, že v lidských játrech přispívají k detoxikaci zejména CYP1A2 a CYP2C9, zatímco v játrech experimentálního modelu potkana je to převážně podrodina CYP2C.

Zvolené metodické přístupy, přehledné zpracování dosažených výsledků i literatury ukazují na schopnost autora získané výsledky využít k obecnějším závěrům a sepsání publikací. Autor přikládá 7 původních prací, na kterých se podílel z 30-90 %, ačkoli je v dané tématice spoluautorem více než 10 originálních prací. Za velký úspěch považuji 2 publikace v časopise Archives of Toxicology s impakt faktorem 6,637. Velmi pozitivně také hodnotím spolupráci s několika zahraničními pracovišti, což umožnilo rozšířit znalosti v dané problematice včetně sepsání kvalitních prací.

Předkládaná disertační práce poskytuje dostatek podnětů k diskusi a zamyšlení nad možnými interpretacemi výsledků a jejich následnému využití, což je dalším důkazem vysoké kvality výzkumu i celého vědeckého týmu.

K práci mám následující drobné připomínky:

- 1) Jazyk práce někdy připomíná spíše populárně naučný článek než odbornou publikaci.
- 2) Na str. 49 chybí v obrázku popis sloučenin.

Dotazy:

- 1) Na str. 11 uvádíte graf incidence a mortality vybraných nádorových onemocnění v České republice do roku 2013. Víte, jak tento trend pokračoval v roce 2014 a 2015?

- 2) Liší se obsah aristolochových kyselin v jednotlivých rostlinách napříč kontinenty?
- 3) Jsou známy genetické polymorfismy v genech pro CYP nebo NQO1, které by souvisely s výskytem nefropatií AAN nebo BEN, příp. s rizikem vzniku urotheliálních karcinomů?
- 4) Existuje obdoba pohlavně-specifických CYP, jako jsou potkaní CYP2C11 a CYP2C12, i u člověka?
- 5) Využívá se dikumarol jako léčivo v klinické praxi?
- 6) Měřili jste indukci exprese NQO1 způsobenou dikumarolem i na úrovni transkriptu (mRNA)?

Práce dle mého názoru splňuje všechny požadavky kladené na doktorskou disertační práci, a proto ji plně doporučuji k obhajobě pro získání titulu PhD.

V Praze dne 4. 9. 2016

RNDr. Jitka Koblíhová, PhD.