

Posudek oponenta diplomové práce

Jméno a příjmení uchazeče/ky : **František Bárta**

Název práce: **Mechanismus karcinogenity a nefrotoxicity aristolochových kyselin**

A. Bodové hodnocení jednotlivých aspektů práce (označte právě jednu z možností)

1. Rozsah DP a její členění	
x	A - přiměřené, odpovídají charakteru DP a významu jednotlivých částí
	B - nevyrovnané, členění není logické n. rozsah jednotlivých částí nekoresponduje s jejich významem
	C - uspokojivé, rozsah některých částí nedostačuje
	N - nedostatečné

2. Odborná správnost	
x	A - výborná, bez závažnějších připomínek
	B - velmi dobrá, s ojedinělými drobnými závadami (nejasnost výkladu, chyby ve vzorcích nebo chemických názvech, nedokonalý popis metod nebo výsledků)
	C - uspokojivá, s četnějšími drobnými závadami
	N - nevyhovující, s hrubými chybami

3. Uvedení použitých literárních a j. zdrojů	
x	A - bez připomínek, všechny převzaté údaje s citací zdroje, celkový počet citací odpovídá charakteru práce
	B - uspokojivé, s občasnými neobratnostmi zejm. v umístění odkazů, nebo s celkově nižším počtem citací
	C - s vážnějšími závadami, např. převažují "nestandardní" odkazy na učebnice, přednášky, webové stránky, nebo se ojediněle vyskytuje opominutí odkazu na zdroj převzatých dat
	N - nevyhovující, velmi málo citací, ev. rysy plagiátu (časté opomíjení odkazu na zdroj převzatých dat, popř. opsání velkých částí textu)

4. Jazyk práce	
x	A - výborný, práce je napsána čtivě a srozumitelně, bez závažnějších gramatických n. pravopisných chyb
	B - velmi dobrý, ojedinělé stylistické neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby
	C - uspokojivý, četnější slohové neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby, ojediněle se vyskytují obtížně srozumitelné n. nejednoznačné formulace
	N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami

5. Formální a grafická úroveň práce	
x	A - výborná, bez překlepů a chyb ve formátování
	B - velmi dobrá, ojedinělé chyby formátu citací, překlepy, chybějící zkratky apod.
	C - uspokojivá, s ojedinělými většími (např. vynechání stránky) nebo četnějšími drobnými chybami
	N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami

Případný slovní komentář k bodům 1. až 5. :

Diplomovou práci Františka Barty hodnotím jako velmi kvalitní a bez zásadních nedostatků. Mám k ní pouze několik následujících připomínek a doporučení:

Enzym NADPH:cytochrom P450 oxidoreduktasu je zvykem nazývat NADPH:cytochrom P450 reduktasa a ne NADPH:cytochrom P450 oxidasa, jak je uvedeno na straně 22.

Na obrázku 6 na straně 28 by k důkazu přítomnosti kovalentních aduktů aristolochových kyselin s DNA stačil pouze jeden autoradiogram, protože na ostatních dvou autoradiogramech jsou zachyceny totožné adukty a v popisku k obrázku navíc není uvedeno, jaký byl rozdíl mezi vzorky *a*, *b*, a *c*.

V metodické části postrádám u popisu přípravy a složení inkubačních směsí i koncentrace zásobních roztoků použitých sloučenin (aristolochové kyseliny I, NADPH generujícího systému či NADPH, inhibitorů cytochromů P450 a markerových substrátů).

Při vyjadřování naměřeného množství aristolochové kyseliny Ia bych dala přednost českému přepisu anglického slova peak, tedy „pík“.

B. Obhajoba

Dotazy k obhajobě

- 1) **Jak si vysvětlujete, že v jaterních mikrosomech geneticky modifikovaných myší s deletovanými geny pro cytochromy P450 1A1 a zároveň 1A2 byla naměřena nezanedbatelná *O*-deethylasová aktivita pro 7-ethoxyresorufin, markerový substrát právě cytochromů P450 podrodiny 1A? (Obrázek 29 na straně 66)**
- 2) **V diplomové práci bylo prokázáno, že cytochrom *b*₅ snižuje efektivitu CYP1A1 v oxidaci aristolochové kyseliny I na aristolochovou kyselinu Ia. Je známo, jakým způsobem může cytochrom *b*₅ snižovat aktivitu cytochromů P450?**
- 3) **Při studiu oxidace AAI jste též používal rekombinantní potkaní cytochromy P450 exprimované v SupersomechTM. Co to jsou Supersomy?**
- 4) **Jak uvádíte v úvodu diplomové práce, jsou rostliny čeledi podražcovitých obsahující studované aristolochové kyseliny hojně užívány převážně v tradiční čínské medicíně. Zajímalo by mě, zda se i v Asii vyskytla vysoká míra nefrotoxických a karcinogenních účinků aristolochových kyselin na uživatele preparátů s výše zmíněnými rostlinami nebo se jedná o „evropský fenomén“ – případ neuropatie vyvolané aristolochovou kyselinou v Belgii a balkánské endemické neuropatie.**

Stanovisko k opravě chyb v práci:

opravný lístek/oprava v textu **NENÍ** podmínkou přijetí práce

C. Celkový návrh

Práci **doporučuji** k přijetí k dalšímu řízení: **ANO**

Navrhovaná celková klasifikace

Datum vypracování posudku: 22. května 2012

Jméno a příjmení, podpis oponenta (SIS): RNDr. Helena Dračínská, Ph.D.