Posudek na diplomovou práci Lenky Grosové *„Studium vztahu genetických polymorfismů biotransformačních enzymů a frekvence výskytu chromosomálních aberací u obecné populace“*

Uvedená diplomová práce byla vypracována na Centru pracovního lákařství, Odborná skupina biotransformace SZÚ v Praze, pod vedením RNDr. Pavla Součka, CSc. Při čtení uvedené práce jsem byl fascinován objemem práce, která diplomantka vykonala. Bc. Lenka Grosová stanovovala polymorfismy v řadě XME genů (2 polymorfismy v CYP1B1, 2 polymorfismy v EPHX1, polymorfismy v NQO1, GSTM1, GSTM3, GSTP1 a GSTT1) u více než 400 jedinců (!) a statistickými metodami hodnotila vztahy mezi analyzovánými polymorfismy a frekvencí chromosomálních aberací. Navíc zvolené téma je vysoce aktuální, neboť chromosomální aberace představují nejen časný parametr biologického účinku genotoxických látek, ale prospektivní studie z poslední doby odhalily vztah mezi frekvencemi chromosomálních aberací a karcinomy především plic, kolorekta a žaludku (Hagmar et al., Cancer Res. 2004). Při procházení dostupné literatury jsem nenalezl, že by podobně pojatá studie byla provedena a analýza vztahů mezi XME polymorfismy a chromozomálním poškozením u obecné populace je nesmírně cenná. Rád bych diplomantce i jejímu školiteli doporučil zvážit publikaci v mezinárodním impaktovém časopise.

Práce a její jednotlivé kapitoly jsou vyvážené, výsledky jasně prezentovány (i přes veškeré obtíže při interpretacích výsledků asociačních populačních studií!) a diskuse věcně a nespekulativně zaujímá postoj k obdrženým výsledkům a zasazuje je do kontextu současného vědění.

Mou nejzávažnější kritikou je, že práce byla zřejmě vypracována pod tlakem krátkosti času (dále proberu konkrétně některé body), z čehož plyne řada překlepů a drobných formálních pochybení, které by se v diplomové práci vyskytovat nemusely. Jako příklad: str. 11, druhý řádek shora: uvedl bych citaci. Str. 11, druhý řádek zdola: asociaci bych nahradil vztahem. Str. 15, řádek 3: Polymorfismus genu GSTM1 není modulován věkem a kouřením, může být s nimi v interakci. Str. 21, druhá věta: Reaktivní metabolity... Str. 23, ř. 10: odsunout interpunkci a spojku, obdobná pochybení rovněž na str. 26. Str. 40: PCR proběhla namísto proběhlo. Formátování referencí by mělo být pečlivější.

K diplomantce budu mít tyto otázky a body k vysvětlení:

Str. 3, Odstavec biotransformační reakce: V seznamu II. fáze biotransformace postrádám zmínku o mEH katalyzované hydrolýze. Kam by ji autorka zařadila?

Str. 9, druhý odstavec: kterou skupinou švédských pacientů? Typ onemocnění se mi zdá podstaný.

Str. 11, EPHX: Jak je dedukována aktivita z kombinace polymorfismů v exonu 3 a 4?

Str. 54, role GSTM1 genu (citace De Palma a kol. 2001): Z uvedeného vyplývá, že konjugace s GSH je podstatnou cestou v biotransformaci styrenu. Fakticky je u člověka 99% přijatého styrenu metabolizováno epoxid hydrolázou na etylénglykol a posléze na mandlovou kyselinu. Konjugace s glutathionem tvoří to zbylé 1%. Soulasím však, že z toho 1% pak více než 70% je GSTM1-dependentní.

Závěrem musím rád konstatovat, že diplomantka je dobře připravena ke kvalifikované práci. Její diplomová práce je v řadě bodů unikátní a nic na tom nemění ani skutečnost, že v práci došlo k řadě pochybení formálního charakteru. Je totiž zcela přirozeným jevem, že s rozsahem a záběrem práce vzrůstá i pravděpodobnost chyb. **Rád bych se proto přimluvil za <u>velmi pozitivní hodnocení práce (nepochybně vynikající)</u> a obhájení její diplomové práce, neboť zadání a šíře studované problematika nepatří k nejjednodušším.**

V Praze dne 23.05.2006

MUDr. Pavel Vodička, CSc.
Vedoucí Oddělení genetické a molekulární toxikologie ÚEM AV ČR