



# UNIVERZITA KARLOVA

## Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

### OPONENTSKÝ POSUDEK HABILITAČNÍ PRÁCE

Název práce: **Význam enzymů z nadrodin AKR a SDR u člověka**

Autorka práce: **RNDr. Lucie Zemanová, Ph.D.**

Oponentka: **Prof. Ing. Barbora Szotáková, Ph.D.**

Předložená habilitační práce RNDr. Lucie Zemanové, Ph.D. na téma „Význam enzymů z nadrodin AKR a SDR u člověka“ je komentovaným souborem 20 prací vypracovaných předkladatelkou se spoluautory a publikovaných ve vědeckých periodikách v období 2008-2018. Habilitační spis informuje o významném přínosu dr. Lucie Zemanové k rozvoji poznání o těchto enzimech. Všechny práce byly publikovány v časopisech s IF (0,8-4,4) a dr. Zemanová je první autorkou u 12 prací, korespondující u 3 prací.

Úvodní část habilitační práce odráží pedagogické zkušenosti autorky a srozumitelnou formou uvádí oponenta či případného čtenáře do problematiky enzymů redukujících karbonylovou skupinu endogenních i exogenních sloučenin. Tyto enzymy jsou řazeny do několika nadrodin, autorka se zaměřila na AKR a SDR nadroдинu, jejich význam a roli v endogenních procesech i v biotransformaci xenobiotik u člověka. Úvodní část je doplněna 133 odkazy na recentní literární zdroje.

Tematicky je práce vysoce aktuální, neboť se zabývá poněkud opomíjenou problematikou reduktas karbonylové skupiny u člověka. V habilitační práci jsou představené tři hlavní výzkumné oblasti, které autorka ve svém spisu prezentuje. První je studium role reduktas karbonylových sloučenin v biotransformaci xenobiotik, druhou je studium modulace AKR enzymů, které se mohou podílet na rozvoji nádorových onemocnění, sekundárními metabolity rostlin, a třetí oblast se potom věnuje popisu a charakterizaci zástupců SDR nadroдинy.

Čtenář získává dobrý přehled jak o dosažených výsledcích autorky, tak o jejich návaznosti a vzájemném propojení a získává tak komplexní obraz k posouzení vědecké práce předkladatelky. Kvalita výsledků uvedených prací i vhodnost použitých metodik je bezpochyby doložena publikacemi v uznávaných vědeckých časopisech s IF (6 publikací v časopisech Q1) a oponentka k nim nemá žádné připomínky.

Z předložených prací je také zřejmé, že autorka zvládla velkou škálu biochemických i analytických metod, včetně práce s biologickým materiálem a s modelovými systémy *in vitro*. Experimenty byly prováděny s purifikovanými i rekombinantními enzymy, na subcelulárních frakcích a buněčných liniích. Metodickým přínosem je vypracování standardního operačního postupu pro

purifikaci studovaných reduktas karbonylových sloučenin pomocí afinitní chromatografie s imobilizovaným oracinem.

Autorka v závěru své habilitační práce konstatuje, že se podařilo rozšířit znalosti o účasti reduktas karbonylových sloučenin v biotransformaci xenobiotik, zejména u vybraných klinicky používaných léčiv. Přispěla také k hledání možných inhibitorů enzymů (AKR1C3, AKR1B10), které by mohly sloužit jako nové molekulární cíle pro léčbu některých typů nádorového onemocnění. V rámci další výzkumné linie autorka uvádí, že spolu se svým týmem popsali a charakterizovali některé dosud neznámé membránově vázané enzymy z nadrodiny SDR. Dr. Zemanová zde stručně, ale zároveň velmi jasným a srozumitelným způsobem formuluje závěry vyplývající z dosažených výsledků a naznačuje také možné perspektivy vývoje v dané oblasti výzkumu.

### **Připomínky a dotazy**

Vedle nevýznamných a minimálně se vyskytujících překlepů lze upozornit na nesprávné uvedení mitochondriální frakce místo mikrosomální (str. 28) a na přehození P8 a P9 na str. 30 (P8 pojednává o AKR1B10 a P9 o AKR1C3, ale komentovány jsou tyto práce obráceně). Kapitulu 1.3.5 (metabolismus xenobiotik) by bylo vhodnější zařadit jako poslední kapitolu 1.3.7, až po ostatních kapitolách o endogenním metabolismu.

- 1) Jak se vstřebávají a metabolizují rostlinné flavonoidy a isochinolinové alkaloidy v GIT a jakých plazmatických koncentrací je možno dosáhnout?
- 2) Některé z testovaných flavonoidů i alkaloidů se projevily jako inhibitory AKR1C3, což je pozitivní pro určité protinádorové terapeutické režimy. Vzhledem k primární fyziologické funkci tohoto enzymu se nabízí otázka, zda popsaná interakce nemůže mít i negativní dopad?

### **Závěr oponentského posudku**

Předloženou habilitační práci autorky RNDr. Lucie Zemanové, Ph.D. považuji za velmi kvalitní, dokládající vysokou vědeckou úroveň a skutečně hluboké znalosti a schopnosti habilitantky v oblasti výzkumu reduktas karbonylových sloučenin a jejich interakcí s léčivy. Práce také prokazuje, že její autorka umí prezentovat své dosažené badatelské výsledky jasnou a srozumitelnou formou. K práci nemám zásadní připomínky a doporučuji ji k obhajobě. Z přiložených materiálů habilitantky také vyplývá, že je autorkou mnoha vědeckých prací publikovaných v renomovaných zahraničních časopisech, které vyvolaly vysoký citační ohlas.

Na základě těchto a výše uvedených skutečností doporučuji, aby po splnění všech potřebných náležitostí a po úspěšné obhajobě předložené habilitační práce byl RNDr. Lucii Zemanové, Ph.D. udělen titul „docent“ v oboru Biochemie.