

OPONENTSKÝ POSUDEK

Oponovaná práce: Biotransformation of plant secondary metabolites and their modulatory effects on drug-metabolizing enzymes

Autor práce: Mgr. Michaela Šadibolová

Školitel: doc. PharmDr. Iva Boušová, Ph.D.

Autor posudku: prof. PharmDr. Ondřej Soukup, Ph.D.

Vypracováno v: Hradec Králové dne 26.2.2024

Dizertační práce (DP) je předkládána k obhajobě v rámci doktorského studia komentovanou formou, k níž jsou přiloženy 3 originální impaktované publikace, přičemž na dvou z nich je kandidátka prvním autorem. Dále jsou uvedeny publikace nesouvisející s tématem (3), ústní (3) a posterové (1) prezentace na konferencích, zahraniční stáže, řešené granty a absolvované kurzy (1x zahraničí, 2x ČR, 1x online). Hned na úvod bych rád řekl, že práce je na velmi dobré úrovni a postupně bych okomentoval jak i) formální provedení, ii) vědeckou kvalitu, tak iii) vědeckou osobnost kandidátky.

Ad i) Práce je relativně stručná, což však rozhodně nesnižuje její kvalitu, spíše naopak. Schopnost předat informaci stručně, jasně a výstižně aniž by utrpěla její kvalita je vlastnost chvályhodná. Práce obsahuje naprosté minimum překlepů (*např. strana 11 GSP1-1 namísto GSTP1-1*) a je psána v anglickém jazyce. Možná bych vytkl lepší práci se zkratkami, které ne vždy jsou vysvětleny při prvním výskytu a seznam zkratek se nachází až uprostřed DP. Co (subjektivně) vnímám mírně negativně je členění práce na jednoznačné 3 paralelní části, které přesně kopírují 3 publikační výstupy. Tyto oddíly jsou poté prezentovány a diskutovány odděleně. Není jasné, jakým způsobem látky, které jsou v rámci těchto oddílů studovány byly vybrány a v jakém vzájemném vztahu mezi sebou jsou, což by umožnilo nějakou širší interpretaci a závěr.

Ad ii) Vědeckou kvalitu lze snadno demonstrovat přiloženými publikacemi, které nepotřebují další komentář. Jedná se o 2x Q1 publikace a 1x dokonce D1 publikaci. Velmi si cením (jako toxikolog) publikace v Archives of Toxicology, obráceně, výběr časopisů z nakladatelství MPDI nevnímám jako šťastnou, nicméně rozumím tomu, že v době přípravy (2019 a 2020) toto nakladatelství ještě nemělo takovou pověst, která je často v poslední době kritizována. Je zřejmé, že z metodického hlediska kandidátka si osvojila četné metodiky zejména transkriptomického, proteomického a metabolomického rázu využívající instrumentální metody hmotnostní spektrometrie, PCR, ale také enzymatické reakce, a kultivační buněčné či mikrosomálně stabilní inkubace. Vysoce hodnotím osvojení si přípravy lidských „precizních jatrných řezů“, které vzhledem k mezidruhovým rozdílům představují jeden z nejlepších modelů pro studium metabolismu a biotransformace u člověka. To vše bylo využito k přípravě 3 kvalitních vědeckých publikací

Ad iii) U vědeckého profilu kandidátky bych rád vyzdvihl fakt, že během svého studia absolvovala osmiměsíční stáž v Heidelbergu a šestiměsíční stáž v Kuopiu, byla hlavní řešitelkou projektu GAUK a projektu START na toto téma a byla součástí týmu u 3 projektů GAČR. Kromě osvojení si výše uvedených metodik, také oceňuji vedení 5 pregraduálních studentů a průběžné zvyšování kvalifikace formou uvedených kurzů zaměřených zejména na hmotnostní spektrometrii.

Na kandidátku mám ještě několik dotazů, které mi vyvstaly během čtení dizertační práce a přiložených publikací:

- 1) Prosím o komentář stran výběru látek pro testování případně v jakém jsou vztahu mezi sebou, že byly pro testování vybrány.
- 2) Často se v práci vyskytuje, že daná látka (např. β -caryophyllene) je inhibitorem daného CYP (např. CYP3A4), ale pouze pro daný substrát. Pokud se substrát zamění, inhibiční účinek na daný CYP zaniká. Jedná se tedy inhibitor či nikoliv? Prosím o komentář.
- 3) Publikace 1: na obr. 4 je patrné, že rifampicin výrazně indukoval expresi mRNA (např. u CYP3A4), ale prakticky neovlivnil expresi proteinů. Máte pro to vysvětlení?
- 4) Publikace 2: Studie popisuje biotransformaci helenalinu na základě NADPH-dependentního metabolismu, mohla by kandidátka okomentovat NADPH-independentní metabolismus v tomto případě?
- 5) Publikace 3: Máte vysvětlení toho, proč je nediferencovaný model více citlivý než nediferencovaný z pohledu cytotoxicity?

Nicméně, rád bych uvedl, že posuzovaná dizertační práce je tematicky, oborově a společensky významná, protože prokazuje na poměrně významnou možnou interakci přírodních látek a léčiv, čehož si běžná populace rozhodně není vědoma. Dosažené výsledky řešení byly otištěny v oborově kvalitních a významných časopisech a doporučuji předloženou dizertační práci Mgr. Michaely Šadibolové s k obhajobě.

Dne 26.2.2024 v Hradci Králové

prof. PharmDr. Ondřej Soukup Ph.D.