



Oponentský posudek disertační práce Mgr. Lukáše Prchala

Anthelmintic and other xenobiotic biotransformation in helminths and its contribution to resistance development

Tématem disertační práce Mgr. Lukáše Prchala je studium kapacity tří veterinárně a ekonomicky významných zástupců hlavních skupin parazitických helmintů (Nematoda, Cestoda, Trematoda) přijímat, metabolizovat, modifikovat a vylučovat anthelmintika a xenobiotika. Práce je založena na využití moderních separačních, analytických a biochemických/enzymologických metod.

Spis o rozsahu téměř 150 stran působí velmi úpravným a kultivovaným dojmem. Velmi oceňuji formální kompletnost práce: Přiměřeně rozsáhlá a informativní teoretická část pojednává o zájmových organismech a jejich hostitelích, anthelmintikách a jejich metabolismu a separačních a analytických metodách používaných při identifikaci xenobiotik a jejich biotransformačních produktů. Nechybí seznam použitých zkratek, stručně definované cíle a pro laika velmi užitečné kapitoly výstižně sumarizující a diskutující výsledky jednotlivých přiložených publikací, jež tvoří vlastní jádro práce. Následuje jednostránkové shrnutí hlavních výsledků práce a specifikace autorova podílu na vzniku jednotlivých publikací. Práci završuje příloha pěti experimentálních a jednoho přehledného článku; Mgr. Prchal je prvním autorem tří z nich. Všechny publikace byly zveřejněny v solidních impaktovaných časopisech spadajících do druhého, resp. v jednom případě do třetího kvalitativního kvartilu dle Scimago Journal Rank. Jelikož rukopisy byly před uveřejněním podrobeny standardnímu a nijak benevolentnímu recenznímu řízení, ze své laické pozice nemám ambici je dále analyzovat.

Teoretická část práce je sepsána dobrou angličtinou, byť množství formulačních neobratností či drobných překlepů a prohřešků proti anglické gramatice (důsledné vynechávání spojovníků, čárek u „however“, zapomínání „s“ ve třetí osobě jednotného čísla, chybějící nebo přebývající členy atd.) je o něco vyšší než malé. Úsměvně působí formulace „[...]při studiích na vlasovce slézové [...]“, psáno s dlouhým é, implikující rostlinného škůdce (str. 4), nebo „Sheep are quadrupedal ruminants [...]“, jako by existovali i jiní než čtvernozí přežvýkavci (str. 16). Čtyři doprovodné ilustrace jsou po grafické stránce kvalitní a informativní.

K autorovi mám několik otázek:

1. Co znamená údaj „47 000 členů rodiny short chain dehydrogenáz“ (str. 28)? Jde o počet enzymů s různou substrátovou specifičitou?
2. Co je myšleno větou „[...] medium chain dehydrogenases [...] are part of an oxidative phosphorylation chain“ (str. 29)?

3. V teoretické části práce se uvádí, že jedním z mechanismů rezistence k benzimidazolům jsou mutace v beta tubulinech. Publikace č. 2 popisuje zvýšenou biotransformaci flubendazolu u rezistentních *H. contortus*. Jak je to tedy s beta tubuliny u takto rezistentních červů?

4. Enzymatická stanovení zahrnovala i měření aktivit NADPH dependentních karbonyl reductáz. Existují ale i NADH specifické karbonyl reductázy. Testovali jste jejich přítomnost, nebo je známo, že NADH dependentní karbonyl reductázy studovaní helminti nemají?

5. V přehledném článku o monepantelu je na str. 1687 bez dalšího uvedeno, že „[...] pyruvate: ferredoxin oxidoreductase inhibitors [...] kill the parasite more slowly“. Nabízí se tedy otázka, kteří helminti mají pyruvát: ferredoxin oxidoreductázu? Tabulka na následující straně uvádí jako inhibitor pyruvát: ferredoxin oxidoreductázy léčivo nitrazoxanid. Patrně se má jednat o nitazoxanid. Jaký je princip jeho účinku na helminty?

6. Proč jsou v publikacích subcelulární frakce označovány jako „mitochondria-like“ nebo „cytosol-like“?

7. Jaký je váš názor na globální ekologický impakt používání benzimidazolů s ohledem na koprofágní členovce a další bezobratlé?

Disertační práci Mgr. Lukáše Prchala považuji za velmi kvalitní a s ohledem na uspořádání a kompletnost spisu za příkladnou. Autor se zásadním způsobem podílel na vzniku pro disertaci nadstandardního počtu pěti kvalitních publikací, prokázal schopnost tvůrčí vědecké práce a přispěl k pochopení mechanismů, jimiž se ekonomicky významní paraziti brání účinkům xenobiotik. Práci bez váhání doporučuji k obhajobě.

doc. RNDr. Ivan Hrdý, Ph.D.

v Praze dne 10.11.2017