

Posudek oponenta

Autor práce: Natália Sirotová

Název práce: Vplyv metabolitov črevnej mikroflóry na transkripčnú aktivitu pregnánového X receptora (PXR)

Typ práce*: bakalářská

Kritérium hodnocení		Hodnocení						
		A	B	C	D	E	F	nelze hodnotit
1	rozsah práce, vyváženost rozsahů jednotlivých částí a jejich strukturovanost	x						
2	kvalita literární rešerše (např. množství použitých původních pramenných zdrojů, vhodnost výběru)			x				
3	naplnění cílů podle zadání práce a poznatků z literární rešerše	x						
4	správnost a úplnost legend u obrázků a tabulek (např. srozumitelnost bez zřetele k ostatnímu textu, vysvětlení značek, jednotky uváděných veličin)	x						
5	správnost používání citačních odkazů (např. přítomnost necitovaných údajů, dodržování jednotného stylu citací)			x				
6	výstižnost souhrnu práce v českém a anglickém jazyce		x					
7	grafická úprava textu a obrázků	x						
8	jazyková a stylistická úroveň, respektování platné nomenklatury a terminologie	x						
9	volba vhodných experimentálních metod	x						
10	srozumitelnost a výstižnost popisu používaných metod	x						
11	úroveň zpracování experimentálních dat	x						
12	adekvátnost interpretace dílčích experimentálních dat			x				
13	diskuze (souhrn získaných výsledků a jejich začlenění do kontextu dosavadního výzkumu)		x					

Poznámka 1: Pokud charakter práce nedovoluje použít některé z Kriterií hodnocení, použijte sloupec "nelze hodnotit"

Poznámka 2: Hodnocení křížkujte

Poznámka 3: Do výsledné známky se započítávají jen hodnotitelné položky

* - vyberte „bakalářská“ nebo „diplomová“

Známka
(A-F)

B

V předkládané bakalářské práci se Natálie Sirotová zaměřila na problematiku vlivu mikrobiálních metabolitů tryptofanu obsahujících indolový skelet na aktivaci pregnanového X receptoru (PXR) v buněčné linii tlustého střeva LS180. V práci bylo sledováno 7 metabolitů a byly k tomu využity metody reporter gene assay a MTT test.

K práci mám následující poznámky:

Jak v slovenském, tak anglickém souhrnu(summary) je v jedné z posledních vět psáno, že došlo k **synergickému** efektu obou sloučenin a **potenciaci** transkripční aktivity. Samotné použití těchto dvou termínů (synergie, potenciace) v jedné větě je kontroverzní, neboť každý z nich vyjadřuje něco jiného. Navíc, vzhledem k tomu, že výsledná data jsou v antagonistickém módu prezentována jako procenta pozitivní kontroly (0.5 uM Rifampicinu), nelze jednoznačně říci, zda se jedná o některou z daných interakcí. Aproximativním odhadem lze spíše mluvit o aditivním efektu.

Seznamu zkratk by určitě pomohla jednotnost, tzn. buď ponechat původní anglický název a za něj do závorky přidat slovenský či obráceně. V seznamu je např. ponechaný anglický název pro CREB, ale na str.9 je snaha o překlad do slovenštiny. Některé názvy by měly být jednotné se zbytkem textu jako např. v seznamu označení glukuronová/glukoronyl ale v textu glukurónová/glukuronyl (str.7), stejně tak překlad SCFA by místo „nižšie“ byl vhodnější jako „krátky“.

V práci se vyskytují některé ne zcela vhodné formulace, jako např. spojení „PXR má pomerne veľké množstvo ligandov.“ - vhodnější formulace by byla spíše – „PXR je aktivovaný pomerne veľkým množstvom ligandov.“ – látky/ligandy které ho aktivují nejsou jeho integrální součástí; či na str.12 – je psáno „VDR následne aktivuje enzým“... - vhodnější než že aktivuje by bylo vyjádření, že indukuje expresi.

Na str.7 je uveden citační odkaz na práci, kde byla měřena hladina PXR (SXR) v různých lidských tkáních, ale tato práce se neodkazuje na rozdílné cytochromy P450, které jsou touto citací označeny jako ty, na jejichž regulaci se PXR podílí.

Hodnoty viabilit na str.26 by nemusely být uvedeny na 2 desetinná místa vzhledem k tomu v jakých jednotkách a řádu se pohybují.

K práci mám následující dotazy:

- 1) Na str.3 je zastaralá informace o pouze dvou izoformách PXR. **Můžete uvést jaký je současný stav poznání týkající se izoform PXR?**
- 2) Na str.5 je uvedena informace o přítomnosti PXR v cytosolu, jež je po aktivaci ligandem přemístěn do jádra. Nicméně na str.6 je schéma naznačující, že PXR se v jádře již nachází, nicméně ve vazbě na korepresory a teprve přítomnost ligandu vede k záměně korepresorů za koaktivátory a to se projeví iniciací transkripce. **Můžete uvést současný stav poznání o tom, kde a za jakých podmínek se PXR v absenci ligandu nachází, zda v cytosolu či jádře?**
- 3) Z poslední věty čtvrtého odstavce shora na str.7 vyplývá, že u člověka je známa pouze jedna izoforma SULT enzymů. S tímto tvrzením nelze souhlasit. **Prosím uveďte na pravou míru.**
- 4) Na str.8 se uprostřed třetího odstavce píše, že s procesem rezistence k chemoterapii jsou spojené enzymy metabolismu léčiv, mezi které patří ..enzýmy zodpovědné za opravy DNA. **Můžete prosím uvést (s adekvátní citací), které konkrétní enzymy podílející se na reparaci DNA, jsou regulovány PXR ?**

- 5) Na str. 8 (druhý odstavec) je odkaz na review sledující farmakokinetické interakce rifampicinu a verapamilu, kde jedna věta říká, že účinnost verapamilu je snížena a ve druhé větě je tvrzení, že podání obou léčiv vyvolává antihypertenzní efekt verapamilu, tzn. rifampicin nesnižuje účinnost. **Můžete prosím uvést, jaká jsou fakta?**
- 6) Na str.10 je v podstatě uvedeno (kap 3.4.3), že aktivaci PXR vyvolává ApoA-1. **Můžete prosím objasnit, jak tento protein může aktivovat PXR?**
- 7) Na základě získaných výsledků (obr.3 a 4) se ukazuje, že ko-inkubace testovaných derivátů indolu s rifampicinem brání poklesu viability indukované samotnými deriváty měřené metodou MTT. Rozdíl samotného indolu ($60 \pm 11\%$) ve srovnání s ko-inkubací s rifampicinem ($71 \pm 3\%$) vypadá skoro jako signifikantní rozdíl, byť toto porovnání není v práci uvedeno. **Jak si toto vysvětlujete? Co je známo o zapojení PXR do regulace mitochondriální aktivity ?**

Závěr: práci doporučuji k obhajobě

V Olomouci dne: 1.7.2020

Podpis:

Radim Vrzal