

## Recenzný posudok učebného textu

*Názov:*

### **BIOTRANSFORMÁCIA A ENZÝMY METABOLIZUJÚCE XENOBIOTIKÁ**

*Autorka:* doc. Mgr. Monika SIVOŇOVÁ-KMEŤOVÁ, PhD.

Predložený rukopis predstavuje vysokoškolské skriptá, ktoré poskytujú komplexné a dôkladné informácie o metabolizme xenobiotík, ich transporte do buniek, enzýmoch prvej a druhej fázy biotransformácie, eliminácii z organizmu a konkrétnych príkladoch biotransformácie rôznych xenobiotík. Obsah je dobre štruktúrovaný a podrobne popisuje rôzne aspekty tohto dôležitého biologického procesu.

Autorka vytvorila učebný text, ktorý nájde uplatnenie nielen pri štúdiu biochémie na lekárske fakultách, ale môže slúžiť aj poslucháčom prírodovedeckej a farmaceutickej fakulty. Predkladaný študijný materiál pomôže študentom nielen pri štúdiu nových poznatkov o úlohe biotransformačných enzýmov pri eliminácii xenobiotík, ale aj pri aplikácii získaných vedomostí v praxi.

Celkový rozsah textu je 117 strán a je rozdelený do 6 kapitol.

**Prvá kapitola** pojednáva o metabolizme xenobiotík. Charakterizuje xenobiotiká, ich delenie na exogénne a endogénne a popisuje aj ich absorpciu, distribúciu, biotransformáciu v organizme a exkréciu. Samostatne sa venuje deleniu transportných systémov absorpcie xenobiotík v GIT, medzi ktoré patrí pasívna difúzia, aktívny transport, pinocytóza, filtrácia cez póry a transport prostredníctvom lymfy. Následne popisuje všeobecný proces biotransformácie s reakciami I. a II. fázy, enzýmy, ktoré reakcie katalyzujú aj ich bunkovú lokalizáciu. Ďalšia podkapitola komplexne sumarizuje faktory, ktoré metabolizmus xenobiotík ovplyvňujú, a to fyzikálno-chemické, endogénne aj exogénne faktory. Veľmi zaujímavá je časť „Farmakogeomika a personalizovaná terapia“, v ktorej autorka predstavuje problém interindividuálnej variability v odpovedi na liečbu, ale aj nutosť poznať informácie o genóme, životnom prostredí a životnom štýle jednotlivca na presnejší prístup k prevencii, diagnostike a liečbe chorôb.

**Druhá kapitola** je zameraná na transport xenobiotík a liekov cez bunkovú membránu s dôrazom na transportéry rozpustených látok (SLC; Solute carrier transporters), ktoré

transportujú organické anióny (OATP a OAT), transportéry organických kationov (OCT), transportéry organických kationov/karnitínu (OCTN) a transportéry oligopeptidov spriahnutých s  $H^+$ . V rámci každej skupiny poskytuje informácie o génoch, ktorými sú transportéry kódované, o počte identifikovaných transportérov, ich delení do veiev podľa fylogenetického vzťahu, ktoré z nich sú najlepšie charakterizované, v ktorých bunkách sa nachádzajú, aj ktoré ióny endogénneho a exogénneho charakteru sú nimi prenášané s dôrazom na transport liečiv.

**Tretia kapitola** sumarizuje všetky dostupné informácie o enzýmoch I. fázy biotransformácie a reakciách ktoré katalyzujú, ako sú cytochróm P450, monooxygenázy obsahujúce flavín, ďalšie oxidázy podieľajúce sa na metabolizácii xenobiotík a enzýmy podieľajúce sa na redukcii a hydrolýze xenobiotík. Dominantná časť kapitoly pojednáva o cytochróme P450 (CYP), jeho klasifikácii a charakterizácii, štruktúre, o katalytickom cykle CYP a faktoroch, ktoré jeho aktivitu ovplyvňujú. Bližšie popisuje rodiny CYP1 – 3 s dôrazom na lieky, karcinogény a xenobiotiká, na ktorých metabolizácii sa podieľajú. Veľmi prínosná je kapitola o génových polymorfizmoch CYP enzýmov metabolizujúcich lieky a CYP genetických variáciách (najmä SNP), ktoré sa v súčasnosti študujú najmä v súvislosti ich vzťahu ku genetickej predispozícii k vzniku nádorových ochorení.

**Štvrtá kapitola** poskytuje podrobné informácie o enzýmoch II. fázy biotransformácie a ich úlohe pri konjugácii xenobiotík s endogénnymi molekulami. Jedná sa o nasledovné enzýmy: UDP-glukuronyltransferázy, glutatión-S-transferázy, sulfotransferázy, N-acetyltransferázy a ďalšie enzýmy II. fázy biotransformácie. Táto časť poskytuje jasné a ucelené informácie o UDP-glukuronyltransferázach (UGT) a ich úlohe v glukuronidácii. Obsahuje dôležité detaily o tom, ako UGT katalyzujú transfer kyseliny glukurónovej na rôzne typy substrátov. Je uvedený aj široký rozsah endogénnych a exogénnych zlúčenín, ktoré môžu byť glukuronované. Pri glutatión-S-transferázach (GST) sú rozoberané ich rozmanité úlohy v detoxikácii a ochrane buniek pred oxidačným stresom. Kapitola popisuje rôzne triedy GST a ich distribúciu v rôznych organizmoch. Okrem detoxikácie poskytuje aj informácie o ďalších funkcionalitách týchto enzýmov. Pri sulfotransferázach (SULT) sa kapitola venuje ich úlohe pri sulfonácii rôznych zlúčenín. Je poskytnutý základný mechanizmus sulfonácie a význam tejto reakcie pre elimináciu xenobiotík. Je dôležité, že táto časť sa zmieňuje aj o potenciálnej tvorbe toxických metabolitov v dôsledku sulfonácie. Pri N-acetyltransferáze (NAT) kapitola sa zaoberá ich úlohou v acetylácii rôznych zlúčenín. Poskytuje dôležité informácie o tom, ako NAT môže detoxikovať alebo aktivovať xenobiotiká. Je uvedený aj význam acetylácie v eliminácii xenobiotík z organizmu. Celkovo je táto kapitola veľmi užitočným a obsažným zdrojom

informácií o enzýmoch II. fázy biotransformácie a ich úlohách pri detoxikácii a metabolizme xenobiotík.

**Piata kapitola** sa zaoberá ABC transportérmi, ktoré predstavujú dôležitú rodinu membránových transportérov a majú kľúčovú úlohu v transportovaní xenobiotík a ich metabolitov cez bunkové membrány. Táto kapitola začína popisom ABC transportérov a ich rozdelením do siedmich rodín (A-G). V kapitole sa ďalej podrobne rozoberajú niektoré z hlavných ABC transportérov, vrátane P-glykoproteínu (P-gp), proteínov mnoholiekovej rezistencie (MRP) a proteínu rezistencie karcinómu prsníka (BCRP). Autorka podáva dôležité informácie o týchto transportéroch, ako je ich lokalizácia v rôznych tkanivách, mechanizmus transportu a ich substrátová špecificita. Kapitola sa ďalej zaoberá vplyvom ABC transportérov na farmakoterapiu a ich potenciálnym využitím v medicíne. Kapitola taktiež diskutuje o možných inhibítoroch ABC transportérov a ich farmakologickom využití v medicíne. Autorka podáva dôležité informácie o tom, ako tieto inhibítory môžu ovplyvniť transport xenobiotík cez bunkové membrány, čo môže mať významné terapeutické dôsledky. Autorka správne zdôrazňuje dôležitosť týchto transportérov pre farmakoterapiu a dáva čitateľom pohľad do komplexného sveta metabolizácie liekov v organizme.

**Šiesta kapitola** – sa zaoberá procesmi biotransformácie niektorých dôležitých xenobiotík a ich metabolitov v organizme. Z xenobiotík popisovaných v tejto kapitole sú to benzo[a]pyrén, nikotín, toluén, acetaminofén a kyselina acetylsalicylová. Kapitola poskytuje základné informácie o cestách metabolizácie týchto látok a vysvetľuje, ako sa ich organizmus pokúša eliminovať. Celkovo je táto kapitola dôležitým príspevkom k pochopeniu metabolizmu rôznych xenobiotík v ľudskom organizme. Obsahuje podrobné informácie o cestách biotransformácie. Autorka kapitoly jasne pomocou schém prezentuje tieto informácie, čo robí text ľahko čitateľným a zrozumiteľným.

K predloženej práci nemám zásadné pripomienky. Moje pripomienky sú prevažne formálneho charakteru:

V texte je minimálne množstvo preklepov, opravila som ich priamo v texte skrípt.

Na str. 9 by som miesto „Zdroje xenobiotík“ napísala „Rozdelenie xenobiotík“. Za nadpismi obrázkov sa nepíšu bodky. Bodky sa píšu len na konci vety, kde je podmet a prísudok.

Str. 68 a 86 – V obr. 16 a 23 by som zväčšila názvy jednotlivých tkanív v obrázku, aby boli viditeľnejšie a čitateľnejšie.

Str. 71 – Obr. 18 – v legende je uvedené NR2 – treba skontrolovať, či je to správne, lebo potom bude dusík 4-väzbový a vznikne -NR2-R.

Str. 80 – Obr. 22 - Podľa mňa neodchádza v 2.reakcii glutamín, ale kyselina glutámová – len s 1 NH<sub>2</sub> skupinou. Tá druhá ostáva v konjugáte cysteinyglycínu.

Str. 80 – Obr. 22 - Pod predposlednou zlúčeninou chýba názov Konjugát cysteínu, keďže všetky ostatné zlúčeniny sú pomenované.

Str. 80 – Obr. 22 - Nevieť nájsť zavedenie GSH skratky pre glutation, okrem zoznamu skratiek

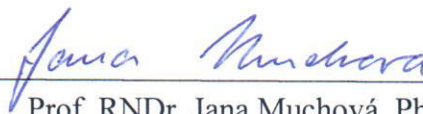
Str. 85 – na konci 1. odseku SULT2A1\*1A - Za hviezdičkou by mala ísť RIMSKA jednotka podľa toho, ako je to vysvetlené v texte prvej časti vety. Alebo to má byť arabská číslica?

Str. 85 – Tabuľka 12 - V predchádzajúcich tabuľkách nie je uvedená bodka za číslom. Treba to ujednotiť.

Záver:

Rukopis považujem za cenný príspevok k vylepšeniu študijnej literatúry pre študentov biochémie a farmakológie. Autorka zosumarizovala najnovšie poznatky z danej problematiky. Oceňujem taktiež klinicko-biochemické zameranie textu a jednotný formát tabuliek, schém i reakcií. Odborná, didaktická a jazyková úroveň predloženého rukopisu je na veľmi dobrej úrovni. V texte sa nenachádzajú závažnejšie obsahové nedostatky. Po opravení a zohľadnení vyššie spomenutých pripomienok **doporučujem** predložený text do tlače.

V Bratislave, 10.10.2023



Prof. RNDr. Jana Muchová, PhD.

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej

biochémie LF UK

Sasinkova 2, Bratislava