

Posudek bakalářské práce

Název práce: Vztah mezi strukturou a aktivitou při hodnocení karcinogenity nitrosaminů kontaminujících farmakologicky účinné látky

Autor práce: Tereza Nechvílová

Vedoucí práce: prof. Ing. Miloslav Pouzar Ph.D.

Zvýšený obsah N-nitrosaminů zjištěný v nedávné době v některých léčivých přípravcích, vyvolal obavy týkající se jejich bezpečnosti a zdravotní nezávadnosti. Mnozí zástupci N-nitrosaminů jsou známy svou genotoxicitou a karcinogenitou a patří tak z pohledu regulační toxikologie k látkám zvláštního zájmu. N-nitrosaminy potenciálně kontaminující léčiva tvoří pestrou skupinu látek s velmi rozdílným toxikologickým profilem a stanovení bezpečné hladiny konkrétních zástupců v léčivech tak musí na jedné straně zajišťovat přijatelnou míru zdravotního rizika a na druhé straně účelné vynaložení prostředků na kontrolu a případná technologická opatření snižující míru kontaminace. Tento úkol je obzvláště obtížný v případě látek, pro něž chybí kritická data z *in-vitro* a *in-vivo* toxikologických studií. Autorka předložené bakalářské práce se tedy snažila při výpočtu akceptovatelného denního příjmu (AI) vybraných N-nitrosaminů využít dostupné informace o vztahu mezi strukturou a aktivitou.

V úvodní části práce autorka krátce shrnuje výsledky klasifikace nejvýznamnějších N-nitrosaminů podle Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny (IARC) a popisuje význam reverzních *in-vitro* testů genotoxicity (Amesův test) pro odhad karcinogenního potenciálu N-nitrosaminů. Dále se zaměřuje na kvalitativní popis vlivu jednotlivých funkčních skupin na genotoxicitu N-nitrosaminů se zvláštním důrazem na ty strukturní prvky, které významným způsobem zasahují do průběhu jejich metabolické aktivity.

Ve druhé části předložené bakalářské práce se autorka snaží nalézt optimální způsob určení akceptovatelného denního příjmu pro tři konkrétní látky (N-nitrosopiperidin, Nitrosopiperidinol a 2-methyl-1-nitrosopiperidin), které vykazují vysokou míru strukturní podobnosti, ale zásadně se liší v dostupnosti klíčových toxikologických dat. Součástí této části práce je i podrobné zhodnocení výhod a nedostatků zvolených postupů, z nichž jen některé jsou zmíněny v příslušných dokumentech Evropské lékové agentury (EMA).

V průběhu zpracování bakalářské práce projevila studentka vysokou míru samostatnosti a tvůrčí aktivity, její schopnost vyhledávat a strukturovaně zpracovávat podklady a tvůrčím způsobem rozvíjet zavedené postupy byla na vynikající úrovni. Z mého pohledu tedy předložená bakalářská práce jednoznačně splňuje klíčové parametry zadání.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem **doporučuji** práci k obhajobě a navrhuji hodnocení známkou

„A“

V Pardubicích, dne 25. 7. 2023

prof. Ing. Miloslav Pouzar, Ph.D.

