

Oponentský posudok doktorskej dizertačnej práce RNDr. Jitky Křížkovej

„ Effects of chemopreventive compounds on cytochrome P450s ”

V predkladanej doktorskej dizertačnej práci sú v podstate prezentované výsledky súboru prác, ktoré boli publikované v medzinárodných časopisoch s najvyššími impakt faktormi. Podiel autorky na publikáciách predstavuje až 90%. Okrem uvedeného, predložený spis zahŕňa 30 stránkový úvod, kde autorka popisuje cytochrómy P450, biotransformáciu xenobiotík, karcinogéniu a chemopreveniu. Predložená práca obsahuje 100 strán a 7 príloh (36 strán). Je členená v súlade s požiadavkami na tento druh prác na obvykle kapitoly, so zoznamom literatúry cca 141 citovaných prác. Rozsiahly materiál je prehľadne usporiadaný. Celá práca je napísaná v anglickom jazyku.

Voľba tématicky a ciele práce

Nádorové choroby sú jedným z najvážnejších problémov klinickej medicíny. Rakovina hrubého čreva a konečníka a rakovina gastrointestinálneho traktu patrí medzi hlavné typy rakovín prispievajúcich k celkovej úmrtnosti na túto chorobu. Prevencia tohto ochorenia je založená na zdravom životnom štýle vrátane vhodnej stravy. V ostatných rokoch sa významne zvýšila potreba potravinových doplnkov z chemopreventívnych fytochemikálií. Najpopulárnejší zástupca tejto skupiny sú flavoproteíny, ktoré sa nachádzajú najmä v ovocí, zelenine, nápojoch a v potravinových doplnkoch. Pomerne neznámym faktom je, že tieto látky môžu modulovať aktivitu enzýmov metabolizujúcich cudzorodé látky. Z celého radu proteínov reagujúcich s flavonoidmi hrajú najvýznamnejšiu rolu práve cytochrómy P450.

Aktuálnosť riešenej problematiky potvrdzuje aj fakt, že práca je súčasťou výskumného programu podporovaného GA ČR (305/09/H 008) MŠ ČR (MSM 0021 620 808) a ďalej GA UK (4909).

Cieľom predkladanej práce bolo rozšíriť súčasné vedomosti o úlohe chemopreventívnych látok v procese karcinogenézy. Práca je zameraná na výskum účinkov chemopreventívnych látok, nie ako inhibítorov enzýmov katalyzujúcich karcinogény, ale ako induktorov. Ciele práce sú jasne formulované a získané výsledky dokazujú dosiahnutie cieľov.

Zvolené metódy spracovanej témy

Doktorandka uplatnila pri riešení problematiky racionálny prístup teoretického aj experimentálneho sledovania, ktorý umožnil komplexné zhodnotenie získaných výsledkov. Autorka preukázala, že ovláda enzymologickú metodiku, spektrálne analytické metódy, imunologické a biochemické preparatívne metódy. To jej umožnilo získať spoľahlivé hodnoty a na základe týchto urobiť objektívne závery.

Význam dosiahnutých výsledkov z hľadiska vedeckého prínosu

Z dosiahnutých výsledkov práce treba uviesť:

- bola preukázaná indukčná schopnosť chemopreventívnych látok podaných p. o .na cytochrómy P450 v intestine a pečeni potkanov
- ukázalo sa, že absorpcia a metabolizmus flavonoidov závisí na prítomnosti a type cukru aglykónu

- prezentované výsledky ukazujú, že chemopreventívne zlúčeniny môžu pôsobiť ako induktory alebo inhibítory a že ich cytotoxicita sa môže uplatniť vo vyššej koncentrácii. Preto vysoké dávky týchto zlúčenín môžu byť niekedy škodlivé pre ľudské zdravie
- biologický účinok flavonoidov závisí od ich biologickej dostupnosti po orálnom podaní. Vo všeobecnosti sú tieto látky metabolizované najmä v pečeni a intestine.

Výsledky práce prinášajú pôvodne vedecké poznatky rozvíjajúce teoretické poznanie, ale sú podstatné aj z hľadiska praktického. Dajú sa využiť pri používaní chemopreventívnych látok v prevencii, resp. terapii.

Celá práca svedčí o veľkej teoretickej a metodickej zdatnosti autorky a jej afinite k vedeckej práci. Zvolené metodické prístupy, spracovanie výsledkov a literatúry poukazujú na dobrú erudovanosť autorky dizertácie a jej schopnosti získať výsledky využiť k obecnějším záverom. Kandidátka svojou prácou preukázala spôsobilosť k tvorivej vedeckej práci.

Závažné pripomienky k predloženému spisu nemám, pretože priložené publikácie boli podrobené vysoko odbornej recenzii pred ich zverejnením. Napriek tejto skutočnosti sa vyjadřím k práci ako celku.

Formálne pripomienky a otázky

- u použitých chemikálií chýba údaj o ich čistote
- na základe čoho boli určené dávky podávaných zlúčenín?
- Autoreferát je stručný a prehľadný, ale mohol byť doplnený o Metódy vo forme literárnych odkazov a taktiež mohol byť v ňom uvedený Záver

Záver

Na základe predloženej doktorskej dizertačnej práce a v nej uvedených výsledkoch môžem konštatovať, že formálne aj obsahovo vyhovuje stanoveným požiadavkám. Po stránke aktuálnosti riešeného problému, metodického prístupu, množstva nových poznatkov a ich významu, ide o veľmi kvalitnú dizertačnú prácu. Túto prácu považujem za ďalší rozvoj xenobiochémie. Vzhľadom na uvedené skutočnosti odporúčam, aby bola predložená doktorská dizertačná práca prijatá k obhajobe a aby bola RNDr. Jitke Křížkovej udelená vedecko – akademická hodnosť

Philosophiae doctor (PhD).

V Bratislave 23.09.2010

Doc. RNDr. Otto Helia, CSc.,

