Oponentský posudek dizertační práce Mgr. Radky Václavíkové „Metabolismus, transport a protinádorové účinky klasických a nových taxanů“

Dizertační práce je předkládána k obhajobě v rámci ukončení doktorského studijního programu na Státním zdravotním ústavu, Praha a na Přírodovědecké fakultě UK v Praze. Práce byla vypracována pod odborným vedením MUDr. Ivana Guta, DrSc. a odborné konzultantky Doc. RNDr. Marie Stiborové, DrSc. Tematicky navazuje na úspěšnou badatelskou činnost obou pracovišť v oblasti biotransformace xenobiotik.

Dizertační práce řeší problematiku metabolismu a transportu protinádorových léčiv ze skupiny taxanů paclitaxelu a docetaxelu a zabývá se též výzkumem jejich biologického účinku *in vivo*. Sledovaná tematika je významná zejména pro preklinické studium metabolismu protinádorových léčiv. Přispívá k výběru vhodného modelu, který by poskytoval optimální možnosti predikce metabolismu u člověka.

Téma práce je zaměřeno na řešení několika základních otázek: metabolismus taxanů *in vitro*, transport taxanů v lidských sensitivních a resistentních buněčných liniích rakoviny prsu a na *in vivo* účinky taxanů na experimentální T-buněčné lymfomy u potkanů.

Práce je sestavena standardním způsobem, v literárním úvodu je shrnut současný stav problematiky a v experimentální části je podrobně rozvedena metodika, výsledky, diskuse a závěr. Literatura obsahuje 159 citací. Dizertace je doplněna 8 pracemi, které řeší danou problematiku.

Z metodické části práce je zřejmé, že byly použity moderní biochemické metody, včetně hmotnostní spektrometrie v kombinaci se studiem cytotoxicity a transportu taxanů v nádorových buňkách.

Za největší přínos práce považuji rozšíření znalostí v oblasti metabolismu a transportu taxanů. Při podrobném studiu metabolismu taxanů se autorka soustředila též na stanovení mezidruhových rozdílů. Výsledky ukazují, že pro studium paclitaxelu jsou v podmínkách *in vitro* nejvhodnějším modelem pouze jaterní mikrosomy člověka. Metabolický profil docetaxelu byl ve všech živočišných druzích stejný. Určení mezidruhových rozdílů metabolismu a identifikace forem cytochromu P450 bylo zkoumáno též u nových taxanů. Zajímavé výsledky zjistila předkladatelka práce rovněž při studiu vlivu fenolických antioxidantů na enzymatickou aktivitu jednotlivých cytochromů. Neméně zajímavé jsou i výsledky studia cytotoxicity a transportu taxanů v lidské senzitivní buněčné linii rakoviny prsu a linii rezistentní vůči adriamycinu. *In vivo* účinky taxanů na T-buněčné lymfomy vyvolané u laboratorního potkana ukazují potenciálně výhodnější terapeutické působení docetaxelu.

Dle názoru oponenta dizertační práce splnila stanovený cíl. Její zpracování je na vynikající metodické úrovni, je vyhotovena velmi pečlivě a její výsledky byly prověřeny při oponentním řízení před řadou publikací uveřeněných v impaktovaných časopisech. Doporučuji předloženou práci k obhajobě a jako podklad k udělení titulu Ph.D. podle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Prof.. MUDr. František Perlík, DrSc.

V Praze dne 5. června 2006