

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

Mgr. Václavíková vypracovala disertační práci, která se zabývá velmi aktuálním tématem, a to metabolickými přeměnami, transportem přes buněčnou membránu a protinádorovými účinky jak již delší dobu používaných, tak i nově připravených taxanů.

Předložená disertační práce má standardní uspořádání. Obsahuje přehledný teoretický úvod do řešené problematiky i kvalitně zpracované výsledky v experimentální části. V úvodní části práce podává autorka přehled o příčinách vzniku, rozvoji, klasifikaci a léčbě nádorového onemocnění. Dále se v úvodu podrobně zabývá mechanismem účinku a metabolismem taxanů. Výsledky prezentované v předkládané práci jsou obsaženy jednak v textové části a jednak v příloze. Tuto rozsáhlou přílohu tvoří osm publikací uveřejněných (nebo připravených do tisku) v časopisech, z nichž většina má vysoký „impakt faktor“ (např. *Drug Metabolism and Disposition* s hodnotou impakt faktoru v r. 2004 rovnající se 3,8). Po formální stránce je práce velmi pěkně napsaná a graficky upravená. K přehlednosti přispívají názorné obrázky strukturních schémat metabolických přeměn a množství tabulek výstižně shrnující získané výsledky. Text je vhodně členěn do jednotlivých tematických kapitol a pečlivost autorky se projevila i v minimálním množství tiskových chyb a překlepů (např. konfirmační změny místo konformačních na str. 26).


Autorce se podařilo zadané téma řešit komplexně. S využitím *in vitro* metod se zabývala problematikou metabolických přeměn taxanů i jejich nových analogů, včetně identifikace jednotlivých metabolitů a příslušných enzymů. U klasických taxanů byl ověřen vliv fenolických antioxidantů na jejich metabolismus. Velmi zajímavé výsledky přinesly studie zabývající se transportem taxanů přes buněčnou membránu, včetně hledání vhodného modulátoru P-gp, při kterých byly použity lidské buněčné linie rakoviny prsu. Široké spektrum použitých *in vitro* metod bylo doplněno i pokusy na experimentálních zvířatech. Metodický záběr předložené práce je tedy rozsáhlý a adekvátní složitosti úkolů, které byly řešeny.

K práci mám několik otázek, které by disertantka mohla v průběhu obhajoby zodpovědět. Týkají se:

1. Vysvětlení, proč byl k indukci CYP2E1 použit benzen a ne běžně a snadněji aplikovatelný ethanol (str. 43)
2. Údaje o původu lidských jater (str. 44)
3. Možnosti použití cílené genové terapie na principu cytochromů P450 k léčbě nádorových onemocnění (gene-directed enzyme prodrug therapy, jako doplnění výčtu terapeutických přístupů uvedených na str. 12)
4. Informace o procesech 2. fáze metabolismu xenobiotik při biotransformaci taxanů

Vzhledem k tomu, že uchazečka předložila práci velmi kvalitní, přesvědčivě splňující požadavky na disertační práce, doporučuji práci „Metabolismus, transport a protinádorové účinky klasických a nových taxanů“ přijmout jako podklad k udělení titulu Ph.D. Mgr. Radce Václavíkové.

V Olomouci, 27.5. 2006


RNDr. Eva Anzenbacherová, CSc.