

## Oponentský posudok

na dizertačnú prácu Mgr. Jitky Poljakovej: „Mechanismus oxidace ellipticinu peroxidasami a jeho cytotoxicity k nádorovým buňkám“.

Predkladaná dizertačná práca predstavuje komentár k súboru vedeckých prác, niektorých už publikovaných, alebo pripravených k publikácii v medzinárodných časopisoch s najvyššími impakt faktormi. Rozsiahly materiál je usporiadaný kultivovane a prehľadne.

Predložená práca obsahuje 202 zviazaných strán, (z toho je 132 strán v šiestich prílohách) a jej obsah sa člení v súlade s požiadavkami na tento druh prác na obvyklé kapitoly, so zoznamom 104 citovaných prác.

### Voľba tématiky a ciele práce

Dizertačná práca je venovaná aktuálnej problematike. Nádorové choroby sú jedným z najväznejších problémov klinickej medicíny. Znalosť mechanizmu protinádorového liečiva a jeho osud v organizme by mali byť známe pred jeho použitím v klinickej praxi. Vďaka znalostiam mechanizmu pôsobenia protinádorových liečiv sa môže optimalizovať používanie daného liečiva, a navyše môže viesť k navrhnutiu jeho účinnejších derivátov s cieľným účinkom selektívnym pre nádorové bunky.

Cieľom predkladanej dizertačnej práce bolo rozšírenie súčasných vedomostí v oblasti metabolizmu a mechanizmu pôsobenia protinádorového liečiva ellipticínu. Ten totiž vykazuje selektívny účinok len voči určitým nádorom. Snahou bolo preto vysvetliť, čím je táto užitočná vlastnosť spôsobená.

Práca je súčasťou výskumného programu podporovaného v rámci grantu GA ČR č. 203/06/039 a MŠ ČR MSM 0021620808 a MSM 0021620813.

Ciele práce sú jasne formulované. Získané výsledky dokazujú dosiahnutie cieľov, s možnosťami ich využitia v praxi.

Doktorantka uplatnila pri riešení problematiky racionálny prístup teoretického i experimentálneho sledovania, ktorý umožnil komplexné zhodnotenie získaných výsledkov vo vzťahu k poznatkom predchádzajúceho bádania. Autorka preukázala, že ovláda enzymologickú metodiku, spektrálne analytické metódy, imunologické a biochemické preparatívne metódy. Toto jej umožnilo získať spoľahlivé hodnoty a na základe týchto urobiť objektívne závery.

### Vedecký prínos práce

V predloženej dizertačnej práci bolo zistené, že ellipticin je metabolicky transformovaný okrem cytochrómov P 450 (najdôležitejšie izoformy sú CYP 3A4 a CYP 1A1/2), taktiež peroxidázami. Tieto sú vo zvýšenej miere exprimované v niektorých nádorových tkanivách.

#### **Z dosiahnutých výsledkov dizertačnej práce treba vyzdvihnúť:**

1. Ellipticin je metabolicky aktivovaný peroxidázami – hovädzou laktoperoxidázou (LPO), ľudskou myeloperoxidázou (MPO), ovčou cyklooxygenázou – (COX-2) a rastlinnou chrenovou peroxidázou (HRP). Peroxidázy (MPO, LOP a HRP) oxidujú ellipticin na 2 metabolity.
2. Ellipticin aktivovaný peroxidázami kovalentne modifikuje DNA. Boli detekované 4 adukty s DNA.

3. Majoritné adukty 1 a 2 s DNA detekované po metabolickej aktivácii ellipticitinu peroxidázami aj cytochrómami P 450 sú totožné.
4. Ellipticin je cytotoxický pre ľudskú leukémiu línie HL-60 a CCRF-CEM.
5. Ellipticin je cytotoxický pre ľudské neuroblastomové línie IMR-32, UKF-NB-3 a UKF-NB-4, včítane niektorých línií rezistentných k doxorubicínu, vinkristínu a cis-platine.

Výsledky získané pri štúdiu mechanizmu pôsobenia ellipticitinu sú dôležité nielen preto, že prinášajú pôvodné vedecké poznatky rozvíjajúce teoretické poznanie, ale sú podstatné i z hľadiska praktického. Dajú sa využiť v génovej terapii a pri konštrukcii cielene špecifických protinádorových liečiv.

Nové poznatky sú výsledkom i rozsiahlej plodnej spolupráce s renomovanými pracovníkmi v Prahe.

Celá práca svedčí o veľkej teoretickej a metodologickej zdatnosti autorky a jej afinite k vedeckej práci. Zvolené metodické prístupy, spracovanie výsledkov a literatúry svedčí o dobrej erudovanosti autorky dizertácie a jej schopnosti získať výsledky využiť k obecnnejším záverom. Kandidátka svojou prácou preukázala spôsobilosť k tvorivej vedeckej práci.

Po obsahovej stránke nemám žiadne významné pripomienky, nakoľko jednotlivé publikácie prešli náročnou recenziou vo vedeckých časopisoch.

Autoreferát je stručný, prehľadný a spĺňa svoj účel.

### Záver

Na základe predloženej dizertačnej práce a v nej uvedených výsledkov môžem konštatovať, že formálne aj obsahovo vyhovuje stanoveným požiadavkám. Práca je prínosom v oblasti objasnení mechanizmu pôsobenia ellipticitinu, protinádorového liečiva, je významnou štúdiou obecnou i metodickou, s možnosťou budúceho uplatnenia v klinickej praxi. Prácu hodnotím kladne ako veľmi významnú, pretože ju považujem za perspektívny smer rozvoja xenobiochémie.

Doporučujem preto, aby práca bola prijatá ako dizertačná a navrhujem aby po úspešnej obhajobe bola Mgr. Jitke Poljakovej udelená vedecko-akademická hodnosť

*Philosophiae doctor (PhD).*

V Bratislave 29. 5 2006



Doc. RNDr. Otto Helia, CSc.,  
Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv  
Farmaceutická fakulta UK  
Kalinčiakova 8  
832 32 Bratislava 3