



Akademie věd České republiky  
**Ústav experimentální botaniky, v.v.i.**

Na Karlovce 1a  
160 00 Praha 6

tel.: 233320338  
e-mail: cerovska@ueb.cas.cz

Oponentský posudek disertační práce

Doktorandka: RNDr. Michaela Moserová

Název práce: Metabolismus karcinogenů a léčiv monooxygenasovým systémem

Rozsah disertace: 122 stran textu, v klasickém členění na úvod, materiál a metody, výsledky a diskusi, doplněno přílohami (7 původních publikovaných prací)

Oponent: Doc. RNDr. Noemi Čerovská, CSc.

Ústav experimentální botaniky AV ČR v.v.i., Praha

Cílem doktorské disertační práce RNDr. Moserové bylo prohloubení znalostí týkajících se farmakologických účinků protinádorového léčiva ellipticinu a rozšíření současných poznatků o metabolismu karcinogenního benzo[a]pyrenu.

Úvodní část předkládané disertační práce se zabývá nádorovými onemocněními, mechanismy karcinogeneze, kancerogenními faktory, mechanismem účinku a farmakokinetikou cytostatik s důrazem na ellipticin. Další část úvodu je věnována biotransformaci xenobiotik s podrobným popisem známých faktů týkajících se mikrosomálního monooxygenasového systému. Úvod je zpracován velmi pečlivě a podává vyčerpávajícím způsobem fakta nutná k porozumění dalších částí práce.

Druhá část disertační práce, Materiál a metody, podává stručný výčet použitých experimentálních přístupů, které jsou podrobně popsány v příložených publikacích.

Část práce, Výsledky a diskuse, přináší originální poznatky týkající se daného tématu, které byly již publikovány v sedmi publikacích uveřejněných v renomovaných vědeckých časopisech.

Zvolené téma, týkající se problematiky, jejíž řešení má v týmu prof. RNDr. Marie Stiborové, DrSc. dlouhou tradici, je nejen aktuální, teoreticky i prakticky potřebné, ale i obtížné a náročné.

Vytčené cíle byly doktorandkou splněny, přiložené publikace jsou cenným přínosem k základnímu výzkumu metabolismu účinných protinádorových léčiv. K vlastnímu řešení přistoupila autorka po důkladném shromáždění a osvojení si doposud publikovaných poznatků z této oblasti, svědčí o tom literární přehled uvedený na konci první části doktorské práce.

Jak již bylo uvedeno, řešením doktorské disertační práce byla získána celá řada významných originálních poznatků, výsledky disertace jsou shrnuty v sedmi publikovaných pracích, kde prošly recenzním řízením, proto bych k práci měla pouze následující dotazy a drobné připomínky:

- V Seznamu použitých zkratk máte některé zkratky uvedeny jak anglicky, tak česky, některé bez překladu do češtiny. Doporučovala bych jednotné uvedení.
- Na straně 73 v kapitole 4.2.1 Aktivace ellipticinu hepatálním a extrahepatálním mikrosomálním systémem potkana, se zmiňujete o enzymech nezávislých na NADPH:CYP reductase, jako jsou peroxidasy a cytochrom P450 2S1. V práci se dále se o vlivu tohoto cytochromu nezmiňujete. Zajímalo by mě, jsou-li známa další fakta o tomto enzymu a je-li známo, jak metabolizuje ellipticin.
- Na str. 87- v kapitole 4.4.1. Oxidace ellipticinu jaterními mikrosomálními systémy myší, uvádíte, že u myší HRN<sup>TM</sup> s vyřazenou funkcí NADPH:CYP reductasy, je ellipticin mírně oxidován. Jak byla určena, či jak byste určila Vy, zbytkovou expresi tohoto enzymu a obecně expresi jednotlivých proteinů participujících na metabolismu ellipticinu v játrech?

Práce RNDr. Moserové splňuje podmínky kladené na disertační práci, neboť doktorandka v předložené práci prokázala dostatečnou schopnost orientace v rozsáhlé světové literatuře, kriticky třídit informace a využívat je pro vlastní řešení. V práci přináší důkazy o samostatném tvůrčím přístupu, který byl završen řadou výsledků, které jsou přínosem pro poznání metabolismu karcinogenů a léčiv.

Na základě této skutečnosti doporučuji práci k obhajobě a po uspokojivém zodpovězení dotazů doporučuji udělení titulu PhD. podle stávajícího vysokoškolského zákona a prováděcích předpisů MŠMT.

V Praze, 16.8.2011

Doc. RNDr. Noemi Čeřovská, CSc.

ÚEB AV ČR, v.v.i. Praha