

**Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Heleny Kaiserové**  
**Preventing anthracycline cardiotoxicity:**  
**from iron chelation to carbonyl reductase inhibition**

Kardiotoxicita antracyklinových cytostatik je stále vážným problémem, takže téma předložené disertace je velmi aktuální. Autorka vybrala čtyři ze svých publikací, opatřila je zasvěceným a výborně uspořádaným úvodem, ve kterém se jí podařilo vynikajícím způsobem popsat současný stav vědění v dané oblasti a hlavně vyložit svůj myšlenkový postup, kterým se dostala ke stanovení cílů svého výzkumu. S cílem přispět k objasnění mechanismu, jakým chelátory železa a flavonoidy brání antracyklinovému poškození myokardu, vyšla z poznatků o metabolismu antracyklinových cytostatik a vyslovila hypotézu, podle které by při ochraně myokardu mohla kardioprotektiva působit nejen jako agens potlačující Fentonovu reakci, nýbrž i jako látky blokující tvorbu toxických antracyklinových metabolitů. Název disertace je výstižný, krok za krokem studie zkoumá uvedené možnosti. Práce ukázala na značné rozdíly v oxidační toxicitě různých antracyklinů. Dále autorka upozorňuje na skutečnost, že dexrazoxan a 7-monohydroxyethylrutosid nejsou účinné proti lipoperoxidaci vyvolané peroxidem a železnatými ionty (hydroxylovým radikálem), zatímco brání oxidačnímu poškození buněk A549 doxorubicinem. Z výsledků vyplynulo, že chelatace železa nemusí být jediným předpokladem pro kardioprotekci před poškozením doxorubicinem, a to opravňovalo k výzkumu dalších možných protektivních mechanismů včetně ovlivnění cytosolových reductás katalyzujících vznik zjevně toxických C13-dihydrmetabolitů antracyklinů. Chvályhodné bylo i rozhodnutí prozkoumat, který z účinků flavonoidů je významný při kardioprotekci, jejich antioxidační a chelatační působení nebo jejich schopnost inhibovat karbonylreduktasy? Pravděpodobnost, že flavonoidy snižují toxicitu antracyklinů druhým z uvedených účinků se sice neprokázala, avšak celý experimentální postup a interpretace výsledků svědčí o nepochybně velkém nadání autorky vědecky pracovat. Je třeba ocenit též skutečnost, že Mgr.Kaiserová zvládla široké spektrum biochemických molekulárně biologických metod.

Práci považuji za kvalitní. **Autorka prokázala schopnost dobře a cílevědomě vědecky pracovat. Doporučuji, aby Mgr.Heleně Kaiserové byl přiznán titul Ph.D. v oboru Patobiochemie a xenobiochemie.**

23.3.2007.



Prof.MUDr. Stanislav Štípek, DrSc  
Ústav lékařské biochemie 1.LF UK v Praze.