

Oponentský posudek disertační práce: Vliv metabolitů a jejich parentních fenolických látek na krevní destičky.

Autor práce: Mgr. Marcel Hrubša

Oponent: Prof. MUDr. Zuzana Moťovská, PhD.

Tématem práce je “Vliv metabolitů a jejich parentních fenolických látek na krevní destičky.” Aterotrombózou podmíněné nemoci jsou hlavní globální příčinou smrti. Význam antitrombotické léčby je v tomto kontextu enormní. Autor práce propojil výzkum pozitivního vlivu zdravé výživy na výskyt velkých kardiovaskulárních příhod a jejího potenciálního protideštičkového účinku. Řešení originální hypotézy se v práci opírá o důsledně zpracovanou metodologii analýz.

Formálně je práce rozdělena do čtrnácti částí; V prvních sedmi autor podrobně, ale současně přehledně sumarizuje aktuální poznatky o trombocytech, jejich funkční struktuře a roli v procesu aterotrombózy, tvorbu krevní sraženiny. Popisuje mechanismy účinku dostupné protideštičkové léčby. Součástí teoretické části práce je popis struktury, biosyntézy a funkcí flavonidů a prokázání vlivu k.j. na snižování kardiovaskulární morbidit. Další část je věnována vlastním pracím autora, zaměřenými na plnění jasně definovaného cíle. Autor se v práci odkazuje na 165 citací.

Součástí práce je přehled 17 publikovaných prací, kterých byl mgr. Hrubša prvním autorem (4 publikace v časopisech s IF 2.4 - 6.7) IF či spoluautorem. Předkládá osobní přínos u publikací, které jsou součástí disertační práce. Dále je uvedena informace o prezentaci výsledků původních prací na odborných domácích i zahraničních konferencích.

Vlastní práce autora je obsažena v předložených plnotextových originálních pracích v recenzovaných časopisech s IF. O to jednodušší práci má oponent disertační práce, práce prošly recenzním řízením. Mgr. Hrubša přínos předložených prací a jejich výsledek v rámci stanoveného cíle sumarizuje v části Komentář k vybraným publikacím.

Co práci chybí je ucelený závěr, který by shrnul jednotlivé dílčí výsledky do jednoho podstatného v kontextu stanoveného cíle.

V celé práci je minimum formálních nedostatků – str. 13: „dospělému člověku postačuje

koncentrácia 0,5- 1 mM (na jaký objem?) krvi; str. 14: Yngen et al. – a spol., str. 15: „Vzhľadom na výraznej spoluúčasti“ – výraznú; str. 22 – obrázek 2 – chybí odkaz na zdroj, pokud to není originální obrázek autora; u všech převzatých obrázků by mělo být uvedeno odsouhlasení zdroje (nakladatelství).

Otázky na autora:

1. Autor uvádí vztah diabetu mellitu 2 typu na hyperreaktivitu krevních destiček. Neplatí to o diabetu mellitu 1 typu?
2. S efektivitou protideštičkového účinku je spojené riziko krvácení, tak jak to vidíme u všech studií testujících nové efektivnější léky oproti méně efektivním. Platí to i o riziku krvácení spojeném s kyselinou acetylsalicylovou. U 4-MC byla dokumentovaná jeho antiagregační aktivita 10krát účinnější než ASA. Bylo někdy testováno nebo popisováno vyšší riziko krvácení u obyvatel s vysokým příjmem flavonoidů ve srovnání s populací s nízkým příjmem?
3. Jak vidíte budoucnost protideštičkové léčby – potencování účinku jedné skupiny, nebo spíše kombinací léku s různým účinkem. A která z Vámi popisovaných nových skupin protideštičkových léků se Vám jeví jako nejperspektivnější?
4. V práci se zmiňujete o limitované laboratorní efektivitě protideštičkové léčby aspirinem, ale platí například i pro klopidogrel. Ve vztahu k jakým proměnným kolísal protideštičkový efekt 4-MC u zdravých dobrovolníků ve Vaší práci?

**ZÁVĚR:** Prezentovaná disertační práce dokládá významné výsledky původních výzkumných projektů autora. Jeho dokumentovaná další publikační a prezentační činnost zvýrazňuje kvalitu výzkumné práce. splňuje Mgr. Marcel Hrubša splňuje (převyšuje) požadavky na úspěšné zakončení doktorského studia a získání titulu Ph.D. (Doctor of Philosophy).

V Praze: 17/03/23

Prof. MUDr. Zuzana Moťovská, PhD.