

Oponentský posudek disertační práce

Název práce: Vliv metabolitů a jejich parentních fenolických látek na krevní destičky
Autor práce: Mgr. Marcel Hrubša
Pracoviště autora: Katedra farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova
Oponent: doc. PharmDr. Peter Kollár, PhD.

Doktorská dizertační práce Mgr. Marcela Hrubši se věnuje studiu efektivity a mechanismu antiagregačních účinků aktivních metabolitů polyfenolických látek a jejich potenciálu v možné nové strategii vývoje protideštičkových léčiv. Jedná se o komentovaný souhrn autorových prací publikovaných ve vědeckých časopisech s vysokým impakt faktorem, převážně s Q1 rankingem. Přehled publikovaných prací autora uvádí celkově 17 impaktovaných časopisů, z nichž 6 publikací se vztahuje k tématu disertační práce (z toho 3 prvoautorské), jejichž výsledky prošly odborným recenzním řízením redakcemi příslušných časopisů. Autor u zmíněných prací uvádí svůj podíl na jednotlivých publikacích, z čehož je patrný jeho přínos jak v rámci experimentálních částí, tak při sepsání jednotlivých manuskriptů.

Dizertační práce je psaná slovensky na 130 stranách včetně seznamu citované literatury (celkem 165 referencí). Úvodní část práce stručně pojednává o fyziologii lidských trombocytů, jejich podílu na patofyziologii kardiovaskulárních onemocnění. Následně autor informuje o dostupné antiagregační terapii a také o klinicky používaných léčivech, která ovlivňují funkci a reaktivitu krevních destiček. V další části teoretického úvodu se autor podrobněji zaměřuje na polyfenolické látky, je zde popsán jejich metabolismus a podíl těchto metabolitů na biologických účincích stravy bohaté na polyfenoly.

Deklarovaným cílem předložené dizertační práce bylo otestovat antiagregační aktivitu malých fenolických metabolitů polyfenolických látek a analogů 4-metylkatecholu, a dále definovat mechanismus účinku látek, které v testech vyšly jako nejučinnější. Byla také ověřena efektivita 4-metylkatecholu na heterogenním populačním souboru zdravých dárců.

Jako hlavní výsledky autor disertační práce uvádí potvrzení protideštičkové aktivity 4-metylkatecholu u zdravých dárců a objasnění jeho mechanismu účinku. Dále byl zkoumán vztah struktury a účinku u více než 20 derivátů 4-metylkatecholu a byli identifikovány funkční skupiny důležité pro protideštičkový účinek. Práce naznačuje směr, kterým by bylo možné v budoucnu nalézt nové bezpečné a účinné antiagregační léčivo.

K předložené práci ani k jejím výsledkům nemám připomínky, pouze následující dotazy:

- 1) V úvodu práce se píše o ateroskleróze, diabetu a hypertenzi. Mají také některá z léčiv (např. thioplitazony, inhibitory ACE, sartany) používaná u těchto patologických stavů přídavný kardiovaskulární účinek ve vztahu ke krevním destičkám?
- 2) Celá řada derivátů 4-metylkatecholu dosáhla stejných nebo i lepší protideštičkových účinků, a přitom byla netoxická. Jakým způsobem je plánováno další testování, resp. jak bude vybrán nejnadějnější derivát pro případný další vývoj nového protideštičkového léčiva?
- 3) Mohl by mít 4-metylkatechol v biologických podmínkách (např. v testech na dalších experimentálních modelech) vedle protideštičkového efektu také nějaké další farmakologicky relevantní účinky?

Závěr:

Disertační práce autora Mgr. Marcela Hrubši představuje ucelený soubor vědecky zajímavých a potenciálně terapeuticky užitečných poznatků a prokazuje autorovu schopnost samostatné činnosti v oblasti výzkumu. Dle mého názoru splnila zadané cíle i požadavky kladené na tento typ závěrečné práce. Všechny předložené experimentální výsledky byly publikovány v mezinárodních recenzovaných časopisech s kvalitními bibliometrickými parametry. Proto disertační práci Mgr. Marcela Hrubši **doporučuji k obhajobě** jako podklad pro další řízení k udělení vědeckého titulu Ph.D.

.....

V Brně dne 8. února 2023

doc. PharmDr. Peter Kollár, Ph.D.
Ústav farmakologie a toxikologie
Farmaceutická fakulta
Masarykova univerzita, Brno