



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



Oponentský posudek dizertační práce

Mgr. Iva Karešová

Vliv vybraných léků na kostní metabolismus

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program: Klinická biochemie

Školitel: Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.

Předmětem dizertační práce je výzkum vlivu podávání novějších antiepileptik na kostní minerálovou denzitu a mechanickou odolnost kostí u orchiektomovaných potkanů. Inspirací pro práci je fakt, že léčba tradičními antiepileptiky může negativně ovlivnit kostní zdraví a vést ke zvýšenému riziku zlomenin. Mgr. Karešová se zaměřila na studium vlivu zonisamidu, pregabalínu, gabapentinu a levetiracetamu na kostní metabolismus. Jedná se o experimentální práci na zvířecích modelech.

Popis práce

Struktura práce je založena na teoretickém úvodu a dokumentované vlastní výzkumné práci doplněné třemi publikacemi, které byly všechny publikovány v časopisech s IF. Doktorandka je první autorkou u 2 těchto publikací, u třetí je součástí autorského kolektivu. Vlastní práce čítá 92 stran textu včetně citací, obrázků a tabulek. Text je členěn do 10 oddílů.

V první části práce podává autorka rozbor současného stavu studované problematiky, shrnuje recentní poznatky o složení, modelaci a remodelaci kosti, o vlivu hormonů a lokální regulaci kostního cyklu. Zmiňuje postavení současně užívaných markerů kostního obratu. Stručně popisuje rozvoj osteoporózy a měření kostní minerálové denzity. Shrnuje recentní poznatky o vlivu antiepileptik na kost. Stanovuje oblast vlastního výzkumu a jeho cíle, kterými jsou:

- a. Vytvoření vhodného zvířecího modelu a ověření jeho výpovědní hodnoty pro výzkum rozvoje osteopenie.
- b. Zkoumání vlivu zonisamidu, gabapentinu, pregabalínu a levetiracetamu podávaných ve stravě na kostní metabolismus zvířecího modelu.

Autorka stanovuje metodiku výzkumu dopadu vybraných léčiv na kostní metabolismus, která spočívá ve stanovení koncentrací vybraných kostních markerů v séru (OPG, RANKL, PINP) či kostním homogenátu (sklerostin, BALP), v měření kostní denzity a stavby těla pokusných zvířat a posouzení mechanické odolnosti jejich kostní tkáně. Podrobně popisuje svůj experiment, vytvoření jednotlivých skupin zkoumaných zvířat, metodu kostní denzitometrie i metodiku testování mechanické odolnosti femuru pomocí tříbodového ohýbání



a testování odolnosti v tlaku. Ve výsledkové části pak dokumentuje výstupy svých měření a sumarizuje tabelárně a graficky výsledky. V další části pak diskutuje získaná data v kontextu literatury a formuluje závěry své práce.

Hodnocení práce

Jedná se o aktuální problematiku. Práce doktorandky je kvalitní, obsahuje hezky zpracovaný a informativní teoretický úvod, jasně stanovené hypotézy a metodiku práce. Aplikované statistické hodnocení je adekvátní distribucí získaných dat. Výsledky jsou prezentovány přehledně tabelární i grafickou formou. Diskuze je kritická, hodnotí získaná data v kontextu současného poznání problematiky a konstatuje i limitace práce. Za hlavní přínosy dizertační práce považují vytvoření vlastního zvířecího modelu pro studium rozvoje osteoporózy a komplexně pojatý výzkum vlivu lékové intervence na kostní metabolismus, který zahrnuje biochemické sérové a v kosti detekované markery kostního obratu, měření kostní denzity pokusného zvířete a měření mechanických vlastností kosti ex vivo po usmrcení pokusného zvířete. Popsaný model lze využít pro výzkum vlivu rovněž dalších léčiv. Na základě svých měření dochází doktorandka k závěrům, že zkoumaná antiepileptika lze považovat z hlediska vlivu kostního zdraví za méně riziková.

Podíl autorky disertace na jednotlivých publikacích je zřejmý. Práce je psána čtivě, je přehledná, literatura je citována správně a úplně. K dobré orientaci přispívá seznam zkratk a i kvalitně zpracovaný obsah. Zásadní kritické připomínky nemám.

Dotazy

- 1) Co vedlo autorku k volbě vyšetření sklerostinu a BALP v kostním homogenizátu a RANKL, OPG a PINP v séru? Lze v případě těchto markerů očekávat rozdílnou expresi mezi sérem a kostí?
- 2) Jaký mechanismus může vést k vzestupu RANKL u ovariectomovaných potkanů vystavených gabapentinu a pregabalínu a RANKL, BALP a CTX v případě levetiracetanu?
- 3) Do jaké míry lze získaná data extrapolovat do klinické praxe? Lze zkoumaná antiepileptika považovat z pohledu kostního metabolismu za zcela neutrální?



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



Závěr

Posuzovaná disertační práce obsahuje nové poznatky, je originální a přispívá k poznání zkoumané problematiky. Dokládá autorčinu výbornou orientaci v dané oblasti, její pečlivost při zpracování výsledků a schopnost jejich interpretace a prezentace v publikacích. Práce jednoznačně prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení vědeckého titulu Ph.D.

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
III. interní klinika FN a UP Olomouc
I. P. Pavlova 6
772 00 Olomouc
Olomouc, 12.10. 2023