

Oponentský posudek disertační práce:

Interakce tkáňových systémů s přípravkem MDOC™

Autor práce: Mgr. Gabriela Jamborová

Pracoviště: Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, katedra biologických a lékařských věd

Školitel doktoranda: Doc. RNDr. Vladimír Semecký, CSc.

Obecná charakteristika

Předložená disertační práce je charakteru původní práce. Vzhledem k tomu, že se práce zabývá dvěma zcela odlišnými vlivy MDOC™ na modelová poškození – jednak účinkem na proces hojení experimentálního poranění kůže, jednak vlivem na lipidové spektrum u modelu aterosklerózy – je práce rozdělena do dvou samostatných částí. V první části disertace byl zjišťován vliv mikrodispergované oxidované celulózy (MDOC™) v různých lékových formách (sprej, gel, prášek, textilie) na proces hojení modelového poranění kůže u potkana a prasete, kde navíc byl zkoumán účinek MDOC™ v kombinaci s gentamicinem u infikovaných kožních poranění.

Druhým cílem pak bylo studium vlivu MDOC™ u apoE-deficientních myši na lipidové spektrum a expresi vybraných adhezních molekul. Součástí tohoto cíle byl i pokus o vysvětlení možných mechanismů působení MDOC™ v biochemických přeměnách lipidů.

Disertační práce je napsána na 135 stranách, opírá se o 178 převážně recentních publikací, je bohatě graficky ilustrována: obsahuje 42 obrázků, 4 tabulky a 10 grafů. Pro větší přehlednost by disertace měla mít odpovídající hierarchické členění, např. bod 3 Hojení kožních ran by měl být nadřazen podřazeným částem 4-16, analogicky bod 17 Ateroskleróza bodům 18-27.

Teoretická část

Teoretická část je v souladu s členěním disertace do dvou samostatných sekcí rovněž rozdělena na oblast popisující proces hojení kožních ran a jeho regulace (bod 3 a 4), resp. patofyziologii vzniku aterosklerózy a významu adhezních molekul v tomto procesu. Obě zmiňované části obsahují nejnovější poznatky týkající se studované problematiky a svědčí pro schopnost doktorandky samostatně pracovat s vědeckou literaturou.

Použité metodiky

K řešení výše zmíněných cílů práce byly použity odpovídající metodiky. V případě testování MDOC™ v kombinaci s gentamicinem u modelu trzně zhmožděných infikovaných ran u prasete došlo zřejmě v důsledku ne zcela vyhovujícího postupu k sekundární infekci ran a tím i ovlivnění dosažených výsledků, což sama autorka kriticky připouští.

Ke studiu vlivu MDOC™ na spektrum krevních lipidů a expresi adhezních molekul VCAM-1 a ICAM-1 byly použity apoE-deficientní myši, resp. myši s chybějícími geny pro apoE a LDL receptor. Oba zmíněné modely jsou v současnosti jedněmi z nejčastěji

používaných modelů ve studiu patofyziologie a případných terapeutických zákroků v procesu rozvoje aterosklerózy.

Výsledky

Dosažené výsledky odpovídají vytyčeným cílům a přinášejí nové poznatky, z nichž některé byly publikovány v odborných časopisech s IF.

Výsledky první části neprokázaly statisticky významné účinky MDOCTM na proces hojení akutní kožní léze, a to u obou zvolených species.

Výsledky druhé části v krátkodobém (čtyřtýdenním) experimentu u apoE-deficientních myši prokázaly jen mírný vliv MDOCTM v dávce 50 mg/kg/d na spektrum krevních lipidů, současně však došlo ke snížení exprese adhezních molekul VCAM-1 a ICAM-1. Naproti tomu osmitýdenní pokus u apoE-deficientních myši s aterogenní dietou, 5% obsah MDOCTM (odpovídá 300 mg/kg/d – tuto dávku však autorka sama neuvádí) v dietě signifikantně snižuje hladinu celkového cholesterolu a VLDL a zároveň zvyšuje HDL. Zajímavé je, že velikost aterosklerotických plátů nebyla výše zmíněnými příznivými účinky MDOCTM ovlivněna. Mechanismus hypolipidemického působení není zcela objasněn a vyžaduje další studie.

Diskuse

Diskuse rozdělená do dvou samostatných částí (16 a 26) je svým rozsahem i kritičností k dosaženým cílům přiměřená. Je však zbytečné v diskusi opakovat výsledky (např. s. 108 a 109). Dále chybí diskuse k zajímavému faktu, že dieta s vysokým obsahem tuků u myši C57B1/6J snižuje obsah triacylglycerolu (s. 99, graf 4, část E).

Zhodnocení publikační aktivity

Publikační aktivitu autorky lze rozdělit na část obsahující práce se vztahem k tématu disertace a část, která se tematicky odlišuje. V první části je Mgr. Jamborová autorkou či spoluautorkou 2 prací *in extenso* v časopisech s IF přesahujícím hodnotu 2. Tato skutečnost svědčí o autorčině tvůrčí vědecké aktivitě. Kromě toho je Mgr. Jamborová autorkou či spoluautorkou 7 publikací, které bezprostředně nesouvisí s tématem disertace. Lze kladně hodnotit i aktivní účast na tuzemských a zahraničních konferencích.

Formální zhodnocení

Práce je psána srozumitelně, po formální stránce je škoda, že se vyskytují relativně časté pravopisné chyby (např. s. 95, obr. 40: výsledky...prokázali) a překlepy, popř. neúplné informace. Pro ilustraci je uvedeno několik příkladů:

- s. 2: T_H, T_S lymfocyty – helper (supresorové) lymfocyty – zřejmě se jedná o T lymfocyty, což chybí ve vysvětlení zkratky
- s. 3, bod 4.2. : tumor necrosis factor, nikoliv nekrosis
- v celé práci jsou zbytečně užívány anglickanismy u termínů, kde existují vhodné české ekvivalenty, např. s. 13, odst. 2, ř. 4 – amplifikace; s. 14, ř. 2 zespodu – rekrutované buňky, s. 70, odst. 2, ř. 3 – benefit, aj.
- s. 35, odst. 2: generické názvy léčiv se píší s malým písmenem, tedy ketamin a nikoliv Ketamin, podobně ezetimib místo Ezetimib, aj.
- s. 49-50: v textu chybí odkazy na obrázky 18-26
- s. 83, parametr a: je zde odkaz na obr. 7, který však nezobrazuje testovací síť, nýbrž vliv MDOCTM na průběh hojení (s. 40)

- s. 89, ř. 4: „zamontovala do nevodného média“ – prosím o vysvětlení pojmu zamontovat
- s. 123, seznam literatury: u řady referencí neúplná bibliografická citace, např.
 - ref. 9: chybí místo vydání, nakladatelství, rozsah stran
 - ref. 14: totéž
 - ref. 18: kromě rozsahu stran, totéž
 - ref. 20: totéž
 - ref. 48: totéž
 - ref. 82: je použit celý název časopisu místo zkratky
 - ref. 108: neúplná citace
 - ref. 126: chybí stránkový rozsah

Poznámky a připomínky k odborné stránce

- s. 6, 2. ř. zespodu: co se rozumí termínem „funkční potraviny“?
- s. 17, 7. ř. zespodu: skutečně působí serotonin pouze vazodilatačně?
- s. 38, nn: proč nebyly použity vhodné statistické metody k posouzení rozdílů v procesu hojení mezi jednotlivými skupinami?
- s. 59, odst. 2, ř. 5: kolik gentamicinu obsahoval přípravek Garamycin Schwann?
- s. 60, ř. 2: jak byla navozena krátkodobá celková anestezie?
- s. 60, odst. 2, ř. 3: jakou účinnou látku obsahuje přípravek T-61?
- s. 79, 6. ř. zespodu: co se rozumí pojmem „shear stress“?
- s. 89, ř. 2: co se rozumí pojmem „pramenitá voda“?
- s. 90, 9. ř. zespodu: jaká byla koncentrace heparinu?
- s. 97: jakou dávku představuje 5% MDOCTM v aterogenní dietě?
- s. 103, bod C: jaký je odhad denní dávky MDOCTM, je-li podávána ve vodě v koncentraci 17 g/l?
- s. 103, bod D: 0,2 mg ezetimibu představuje dávku na kg hmotnosti anebo na myš?
- s. 106, bod 25.6.: nejedná se o pokles pH, nýbrž o vzestup
- s. 136 (není očíslováno): abstrakt ze sborníku nepatří mezi přehled původních prací

Celkové hodnocení

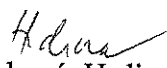
Předložená disertační práce je podkladovým materiálem, který dokládá schopnost doktorandky řešit zadaný výzkumný problém vědeckým přístupem. Zvládnutí metodologie vědecké práce je prokázáno zpracováním literární rešerše, vytyčením cílů práce, navržením metodického přístupu, dosažené výsledky kriticky posoudit a publikovat je jak písemnou, tak ústní formou. Fakt, že výsledky související s tématem disertace byly publikovány v recenzovaných časopisech, ve dvou případech s IF, svědčí o aktuálnosti a významu řešeného problému. Oponent se domnívá, že cíle byly splněny.

Závěr

Doporučuji práci Mgr. Gabriely Jamborové k obhajobě a příslušné oborové radě navrhuji práci přijmout jako jeden z podkladů pro udělení vědeckého titulu Ph.D.

Datum, místo, podpis

31. 8. 2009
Hradec Králové


Doc. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmakologie a toxikologie
Heyrovského 1203
500 05 Hradec Králové