

Univerzita Karlova v Praze Lékařská fakulta v Hradci Králové	
Došlo dne:	27-07-2009 3223
Priloh:	2 v/ps.
Kat./odd.:	PO

## Oponentský posudek disertační práce

**Název práce:** Farmakologická kardioprotekce pomocí chelátorů železa a antracyklinová kardiotoxicita

**Autor práce:** Mgr. Olga Popelová

**Pracoviště:** Univerzita Karlova v Praze – Lékařská fakulta v Hradci Králové, Ústav farmakologie

**Obor:** Lékařská farmakologie

**Školitel:** prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc., Lékařská fakulta v Hradci Králové, Ústav farmakologie

**Oponent:** prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc., Katedra toxikologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové

### Celkové zhodnocení práce

Předložená disertační práce Mgr. Olgy Popelové „Farmakologická kardioprotekce pomocí chelátorů železa a antracyklinová kardiotoxicita“ je klasickou formou disertační práce s odpovídajícím členěním. Řešení problematiky bylo finančně podpořeno výzkumným záměrem MŠMT 0021620820 a granty GA UK 89/2006/C, GA UK 53107/2007/C a GA ČR 305/09/0416.

Zvolené téma disertační práce je medicínsky velmi významné a z mnoha důvodů lze uvést tu skutečnost, že antracyklinová antibiotika jsou vysoce účinná cytostatika zavedená do klinické praxe, která však mají řadu nežádoucích účinků z nichž kardiotoxicita je dodnes významným limitujícím faktorem v jejich užití. Proto představuje stanovení a ovlivnění kardiotoxicity velice významný problém klinické farmakologie.

Literární přehled přináší informace o antracyklinových antibioticích, kardiotoxicitě atracyklinů, možnostech snížení antracyklinové kardiotoxicity. Kapitola končí pěkným shrnutím literárních poznatků odůvodňujících experimentální zaměření disertační práce. Podstatná část citované literatury je z posledních pěti let, řada citací je z roku 2009 a svědčí o vědecké aktuálnosti problematiky atracyklinových cytostatik.

Cíle práce byly stanoveny celkem čtyři; cíle jsou konkrétní, náročné a výhradně zaměřeny k tématu práce.

V metodické části jsou komplexně popsány použité metodiky. Byla zvolena celá řada metod zahrnujících patofyziologické, farmakologické, biochemické, histologické a molekulárně-biologické metody. Tyto metody lze souhrnně hodnotit jako plně adekvátní a vysoce moderní, byla využita možnost získat výsledky pro řešení tématu ve spolupráci s celou řadou dalších pracovišť s velmi dobrou úrovní metodického a přístrojového zázemí na Lékařské a Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnici v Hradci Králové. To svědčí o promyšleném experimentálním a komplexním přístupu k řešení problematice.

Výsledková část práce přináší dosažené výsledky, tyto jsou prezentovány formou obrázků a tabulek s odpovídajícím statistickým hodnocením. Dosažené výsledky lze charakterizovat jako přesvědčivé, některé jsou zcela původní a jsou obsahem řady kvalitních publikací.

Diskuze k výsledkům je rozsáhlá a celkově na velmi dobré úrovni a jednoznačně prokázala, že disertantka je s řešenou problematikou velmi dobře seznámena. Interpretace dosažených výsledků je logická, argumentačně přesná, střízlivá s odkazem na publikovaná zjištění jiných autorů.

Závěry práce výstižně charakterizují dosažené výsledky a jejich význam pro další prohloubení znalostí o atracyklinové kardiotoxicitě u modelové látky daunorubicinu a možnostech ochrany srdečních buněk deferipronem a dexrazoxanem.

K předložené práci a výzkumně řešené problematice mám jednu připomínku a dvě otázky, které jsou svým charakterem spíše podkladem pro diskuzi a které vycházejí z mého zájmu o sledovanou problematiku.

Oceňuji konstrukci grafického schématu na obrázku č. 49, strana 122, které dokládá, že patogeneza chronické antracyklinové kardiotoxicity je velmi složitý děj obsahující více procesů.

Řada stanovení byla provedena v myokardu levého srdce. Je to z důvodu, že modelový atracyklin poškozuje více levé srdce než pravé?

Dexrazoxan měl i ve Vašich experimentech nejlepší kardioprotektivní účinek. Je reálné předpokládat, tak jako u jiných látek, že cílená obměna struktury molekuly by vedla ke struktuře látky s lepším kardioprotektivním účinkem?

### **Konstatování**

Oponovaná disertační práce má vyvážený obsah bez formálních a věcných nedostatků. Je napsána přehledně, srozumitelně a na odpovídající odborné úrovni. Téma práce považuji za velmi aktuální. Po vědecké stránce přináší práce nové výsledky. Protože výsledky práce již byly publikovány v časopisech s IF (z toho je autorka disertace 1. autorem u dvou publikací s IF 4,846 a 4,309 a u dalších jedenácti prací publikovaných v časopisech s IF je spoluautorkou), dále byly výsledky předneseny na řadě konferencí u nás i v zahraničí, je tím doložena na vynikající úrovni také odborná kvalita výsledků obsažených v disertační práci. Konstatuji, že disertační práce jednoznačně splnila stanovené cíle. V rámci řešené problematiky bylo využito adekvátních literárních poznatků, byly použity moderní metodické přístupy, řada výsledků předložených v disertační práci je původních, nových, jejich interpretace je vědecky střízlivá a věcná. Předložené výsledky rozšiřují současnou úroveň poznání v řešené oblasti výzkumu a přispívají k rozvoji celého oboru.

### **Závěr**

Oponovaná práce Mgr. Olgy Popelové „Farmakologická kardioprotekce pomocí chelátorů železa a antracyklinová kardiotoxicita“ splňuje v plném rozsahu požadavky na disertační práci. Dokládá schopnost autorky úspěšně řešit složité vědecké problémy, využívat k tomu nejmodernější metody a přístupy, navazovat pracovní kontakty s dalšími pracovišti při řešení problematiky a výsledky na odpovídající odborné úrovni prezentovat a publikovat. Disertační práce má nejen hodnotu jako kvalifikační práce, ale má i potřebný vědecký přínos. Doporučuji, aby disertační práce byla přijata jako podklad pro další řízení k udělení titulu Ph.D..

V Hradci Králové 23.7.2009

prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.