

OPONENTSKÝ POSUDEK

na doktorskou dizertační práci
„*Studium biologického chování derivátů kyseliny hyaluronové*“

Autor práce: Mgr. Evžen Svanovský

Pracoviště: Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakologie a toxikologie

Školitel: Prof. PharmDr. Ing. Milan Lázníček, CSc., Katedra farmakologie a toxikologie FaF UK v Hradci Králové

Oponent: Doc. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D., Ústav farmakologie, LF UK v Hradci Králové

Obecná charakteristika práce:

Dizertační práce Mgr. Evžena Svanoského „*Studium biologického chování derivátů kyseliny hyaluronové*“ je předložena ve formě řádně strukturovaného rukopisu se všemi náležitostmi (obsah, seznamu zkratk, úvod/teoretická část, metodiky, výsledky, diskuze, závěry, souhrn, seznam literatury a přiložené publikované práce autora). Celkový rozsah práce je 116 stran (včetně 8 obrázků, 27 grafů, 7 tabulek a 108 citací). Současně jsou přiloženy 2 publikace in extenso (obě v zahraničních časopisech s IF = 0.677 a 2.453) a jedna přehledová práce v tuzemském recenzovaném časopise.

Zhodnocení dizertační práce:

Teoretický úvod se skládá z několika částí. Autor se iniciálně věnuje problematice glykosaminoglykanů a jejich všeobecnému významu pro lidský organizmus. Další část se zabývá již konkrétně hyaluronovou kyselinou (HA) – jejími fyziologickými funkcemi, mechanismem účinku a vlastnostmi důležitými pro použití této látky jako léčiva nebo kosmetického doplňku (např. farmakokinetikou, způsoby podání a eliminací). Následuje popis metodických přístupů užitých doposud pro studium farmakokinetiky HA zejména s ohledem na možnost značení radioizotopy. **Celkově je úvod zpracován na dobré úrovni**, přehlednou a srozumitelnou formou nabízí kvalifikovaný základ pro vlastní odbornou práci.

Zvolené **metody** odpovídají směřování práce, jsou sofistikované a jejich rozsah naznačuje výraznou experimentální činnost. Detailně je zejména popsán náročný způsob značení hyaluronové kyseliny.

Výsledková část práce je odpovídající a je založena převážně na prezentaci dat publikovaných v jednom z přiložených článků, u kterého je předkladatel hlavním autorem. Autor popisuje farmakokinetické vlastnosti třech derivátů HA o různé molekulové hmotnosti pro zajištění detailnějších znalostí o chování této molekuly. Iniciálně je velmi podrobně demonstrována distribuce HA. Poté jsou z koncentrací HA v plazmě standardními metodami počítány farmakokinetické parametry. Extrakce játry byla popsána na základě experimentů na izolovaných perfundovaných játrech.

Diskuse, závěr i souhrn odpovídají dosaženým výsledkům. Autorovi se podařilo v diskusní části interpretovat prezentovaná data v kontextu s recentními poznatky. Následně

učiněné závěry jsou střízlivé a podtrhují význam získaných výsledků. V tomto směru byla role oponenta zjednodušena, jelikož většina prezentovaných výsledků prošla revizním procesem v rámci přijetí k publikaci v časopisech s IF.

Po formální stránce má práce dobrou úroveň, má logické členění, je napsána přehledně, má odpovídající grafickou a obrázkovou dokumentaci.

Připomínky oponenta: mám několik připomínek, které nesnižují kvalitu práce, spíše jen pro upřesnění

- I když to z úvodu vyplývá, vhodná by byla jasná formulace cílů.
- Není definován podíl autora na dosažených výsledcích a jednotlivých publikovaných pracích.
- Není definováno, jak byla prováděna statistika – porovnání mezi skupinami, časovými intervaly, deriváty HA atd. Často chybí chybové úsečky v grafech.

Dotazy oponenta:

- Byla někdy provedená kontrolovaná studie, která by prokázala příznivý efekt intraartikulárního podání HA u osteoartritidy (preklinická nebo klinická data)?
- Jaká se předpokládá kinetika HA při lokálním podání v kosmetice? Je možno předpokládat systémovou absorpci?
- Izolovaná perfundovaná játra – jednalo se o model recirkulační, nebo „single-pass“?
- Při sledování distribuce – jaká se dá předpokládat stabilita komplexu izotop-HA po 72 hodinách? Tedy do jaké míry odráží naměřená aktivita v jednotlivých tkáních skutečný obsah podané HA (při 24 h inkubaci s plasmou byly koncentrace značně ovlivněny – viz. Tab. 2)
- Jak lze vysvětlit preferenční jaterní uptake HA?
- Byla práce prezentovaná na nějaké konferenci?

Zhodnocení publikační aktivity autora:

Předložená dizertační práce má základ ve třech pracích, z kterých 2 byly publikovány v časopisech s IF (1,172 a 2,321). Mgr. Evžen Svanovský je u jedné z těchto studií prvním autorem.

Souhrnné hodnocení práce:

Předložená dizertační práce dokazuje, že doktorand během svého studia pracoval ve zkušeném výzkumném kolektivu, zvládl spektrum vědeckých prací experimentálního charakteru, od přípravy experimentu, přes provádění náročných in vivo i in vitro experimentů, následných analýz a vyhodnocování dat až po sepisování rukopisů, jejichž publikování dokázal uhájit v časopisech s impakt faktorem.

Závěr:

Konstatuji, že oponovaná práce Mgr. Evžen Svanovského splňuje požadavky kladené na dizertační práci. Dokládá schopnost autora úspěšně řešit složité vědecké problémy, využívat k tomu nejmodernější metody a přístupy a výsledky vhodnou formou prezentovat.

Doporučuji proto kladné přijetí dizertační práce a její podstoupení k dalšímu řízení, jehož zakončením bude udělení hodnosti PhD.

V Hradci Králové dne 12.11.2010

Doc. MUDr. Stanislav Mičuda, PhD.

Ústav farmakologie

UK v Praze, LF v Hradci Králové