

Oponentský posudek disertační práce

Mgr. Eduarda Jirkovského

Kardiotoxicita antracyklinových antineoplastických látek a možnosti farmakologické kardioprotekce

Oponovaná disertační práce byla vypracována na Lékařské fakultě v Hradci Králové v úzké spolupráci s pracovníky Farmaceutické fakulty tamtéž v rámci dlouhodobého výzkumného programu zaměřeného na možnosti farmakologické prevence poškození srdečního svalu, které je závažným vedlejším projevem protinádorové léčby antracyklinovými antibiotiky. Zabývá se detailní analýzou funkčních, morfologických, biochemických a molekulárních změn vyvolaných opakovaným podáváním daunorubicinu králíkům s cílem charakterizovat patogenetické mechanismy zodpovědné za jeho kardiotoxicitu. Druhou část práce představují výsledky rozsáhlé studie zkoumající molekulární mechanismy ochranného působení dexrazoxanu, jako dosud jediného léčiva schváleného pro prevenci antracyklinové kardiotoxicity.

Spis je členěn klasickým způsobem a obsahuje 142 stran textu a bohaté obrazové dokumentace, včetně seznamu více než 300 literárních citací, které zahrnují jak práce historické, tak nejnovější publikace se vztahem k danému tématu. Přílohy spisu tvoří dva články otištěné v prestižních periodikách, jichž je kandidát prvním autorem. Kromě toho se jako spoluautor podílel na dalších pěti kvalitních publikacích s blízce příbuznou tematikou (souhrnný impakt faktor 30,9).

Více než 30 stran literárního přehledu je věnováno vlastnostem antracyklinových antibiotik, projevům a mechanismům jejich kardiotoxického působení a dále různým možnostem ochrany srdečního svalu před poškozením, zejména pomocí farmakologických přípravků, s důrazem na protektivní účinky dexrazoxanu. Autor se důkladně zabývá nejen výsledky četných experimentálních prací, ale fundovaně rozebírá i mnohdy nejednotné závěry klinických studií. Tato kapitola svědčí o mimořádné hloubce znalostí tématu, výborné orientaci v rozsáhlé literatuře a především o schopnosti sdělit čtenáři veškeré relevantní informace přehlednou a čtivou formou. Ke kladům práce patří komplexní přístup ke studovaným otázkám s využitím celé řady metod od neinvazivního vyšetření srdečních funkcí až po techniky molekulární biologie, které jsou plně adekvátní stanoveným cílům a byly zvládnuty na patřičné úrovni. Popis jednotlivých typů experimentů, vyšetřovacích technik a analytických metod je koncisní a dostatečně informativní.

Vlastní experimentální výsledky jsou detailně a velmi pečlivě presentovány na 30 stranách textu a dokumentovány 40 názornými obrázky. Není sporu o tom, že kandidátovi se podařilo získat řadu prioritních poznatků, které významně rozšiřují, upřesňují a mnohdy i korigují současné představy o mechanismech antracyklinové kardiotoxicity a protektivního účinku dexrazoxanu. Velmi zajímavý je například soubor výsledků, které přesvědčivě ukázaly, že v rozvoji daunorubicinem navozené kardiotoxicity hraje důležitou úlohu poškození mitochondrií. K nejzávažnějším nálezům práce patří zjištění, že dexrazoxan podávaný současně s daunorubicinem dokázal zcela eliminovat jednotlivé projevy kardiotoxicity, zatímco odložená aplikace dexrazoxanu po dosažení stanovené kumulativní dávky daunorubicinu vykazovala mnohem menší protektivní účinky. Zejména tento nálezh by mohl ovlivnit současné představy o optimálním režimu podávání dexrazoxanu v klinické praxi.

Kapitola Diskuse je podrobná a přitom věcná a dobře promyšlená. I když 19 stran textu není rozčleněno do podkapitol, jsou jednotlivé části uspořádány s logickou návazností, takže čtenář se v textu neztrácí. Diskuse jednoznačně svědčí o širokém rozhledu kandidáta a o jeho schopnosti kriticky posoudit dosažené výsledky a porovnat je se současnými znalostmi a představami v oboru. Po formální a jazykové stránce je disertace zpracována velmi pečlivě a sepsána jasným a čtivým stylem. Překlepy se vyskytují zcela ojediněle.

Mé připomínky a dotazy jsou zcela marginální a nikterak nesnižují celkově vysoce kladné hodnocení práce.

1) Na str. 25 je SERCA2a nesprávně zmíněna jako sarkolemální kalciový transportér, zatímco se jedná o komponentu sarkoplasmatického retikula.

2) Lineární korelační analýza relativní exprese MnSOD, resp. NQO1, s mírou poškození systolické funkce levé komory, dokumentovaná grafy A a B na obr. 22, se nezdá být optimální, neboť systolická dysfunkce se výrazně projevuje až při poklesu genové exprese pod určitou úroveň. Nelineární funkce by pravděpodobně lépe postihla tyto závislosti.

3) Na str. 33 je uvedeno, že protektivní schopnost dexrazoxanu je vyšší u dívek než u chlapců. Existuje představa o možné příčině tohoto pohlavního rozdílu?


4) Režim odloženého podávání dexrazoxanu vedl k poklesu relativního množství mitochondriální DNA oproti skupině s daunorubicinem (obr. 49), což by mohlo být považováno za nepříznivý účinek léčby. Je pro tento nález nějaké vysvětlení?

5) I když se nezdá, že by celkový oxidační stres hrál hlavní roli v rozvoji antracyklinové kardiotoxicity, některé z výsledků této práce naznačují, že nerovnováha mezi tvorbou a eliminací reaktivních forem kyslíku by mohla být výraznější v mitochondriích. Antioxidanty specificky cílené na mitochondrie by tedy teoreticky mohly být účinnější v prevenci poškození než běžné přípravky. Jsou k dispozici nějaké experimentální údaje v tomto směru?

Závěr:

Oponovaná disertační práce přináší řadu prioritních výsledků a nových poznatků, které nepochybně významně přispívají k porozumění mechanismům antracyklinové kardiotoxicity a preventivního ochranného působení dexrazoxanu. Výsledky, které jsou shrnuty v disertaci, byly publikovány ve dvou článcích v prestižních zahraničních časopisech s impakt faktorem a vysokou úrovní recenzního řízení. Kandidát prokázal, že ovládá vědecké metody, má hluboké teoretické vědomosti a je schopen samostatné výzkumné činnosti. Jsem jednoznačně přesvědčen, že disertace zcela splňuje požadavky stanovené zákonem, a proto ji doporučuji přijmout k obhajobě a Mgr. Eduardu Jirkovskému udělit titul Ph.D.

V Praze, 8. 11. 2013


prof. RNDr. František Kolář, CSc.
Fyziologický ústav AV ČR