

Oponentský posudek disertační práce:

**KARDIOTOXICITA ANTRACYKLINOVÝCH ANTINEOPLASTICKÝCH LÁTEK A  
MOŽNOSTI FARMAKOLOGICKÉ KARDIOPROTEKCE**

Autor práce: **Mgr. Eduard Jirkovský**  
Pracoviště: Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Ústav farmakologie  
Školitel doktoranda: doc. PharmDr. Martin Štěrbá, Ph.D.  
Oponent: prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.

## **1. Obecná charakteristika**

Předložená disertační práce Mgr. Eduarda Jirkovského „Kardiotoxicita antracyklinových antineoplastických látek a možnosti farmakologické kardioprotekce“ má strukturu originální práce v celkovém rozsahu 169 stran včetně tří příloh. Má členění odpovídající výše zmíněnému typu disertační práce, tj. po úvodu, který obsahově odpovídá teoretické části práce, jsou jednoznačně stanoveny základní cíle disertace, vysvětleny použité metody, přehledně popsány dosažené výsledky, následuje diskuse k dosaženým výsledkům a závěry, které z nich plynou. Po stručném souhrnu (včetně anglické verze summary) je uveden rozsáhlý seznam použité literatury čítající 337 převážně cizojazyčných recentních pramenů. Následují tři přílohy označené I – III, přičemž příloha I je Seznam odborných publikací uchazeče a přílohy II a III jsou originální články publikované v časopisech s IF, kde je Mgr. Jirkovský prvním autorem. Práce je rovněž bohatě graficky dokumentována, obsahuje 3 tabulky a 50 obrázků.

## **2. Teoretická část**

Teoretická část uvedená trochu neobvykle v rámci kapitoly 1 (Úvod) má čtyři části zabývající se antracykliny, dále jejich nejvýznamnějším limitujícím faktorem v klinickém použití – jejich kardiotoxicitou, dále možnostmi ochrany před touto specifickou toxicitou a také farmakologickou kardioprotekcí, kde je největší pozornost pochopitelně věnována dexrazoxanu jako jediné látce schválené a používané v klinické praxi, byť poněkud omezeně pro jeho vlastní nežádoucí účinky. Popsány jsou možné, doposud ne zcela vyjasněné mechanismy kardioprotektivního působení dexrazoxanu.

### **3. Cíle práce**

Na s. 43 jsou jasně popsány čtyři základní cíle práce umožňující posoudit, zda dosažené výsledky a závěry z nich plynoucí odpovídají vytýčeným cílům.

### **4. Přehled použitých metod**

Na s. 45 – 58 je výstižně popsáno široké spektrum použitých metod studujících antracyklinovou kardiotoxicitu na chronickém modelu u králíků včetně období po ukončení opakovaného podání daunorubicinu v dávce, která odpovídá klinicky používaným dávkám, a to na hierarchické úrovni celého organismu (např. neinvazivní echokardiografické měření zejména systolické funkce levé srdeční komory, invazivní měření při ukončení experimentu pomocí speciálního Millar Micro-tip katétru umožňující získání validních parametrů jak systolické, tak diastolické funkce), stanovení klinicky často používaného biomarkeru při podezření na poškození myokardu – srdečního troponinu T (autoři použili jeho stanovení v plasmě získané z heparinizované krve. Sensitivnější měření je stanovení aktivity cTnT v séru, neboť heparin vazbou na troponiny snižuje imunoreaktivitu, viz např. Gergardt W, et al. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. Clin Chem 2000;46:817-21), dále na molekulární úrovni stanovení biomarkerů oxidačního stresu, aktivity enzymů hrajících důležitou roli v antioxidační ochraně buněk, na subcelulární úrovni stanovení respirační aktivity mitochondrií, použití molekulárně genetických metod, aj. Tento komplexní přístup ke studiu mechanismů chronické antracyklinové kardiotoxicity a mechanismů kardioprotektivního působení dexrazoxanu může pomoci odhalit stále ještě ne zcela objasněné mechanismy jak antracyklinové kardiotoxicity, tak protektivního působení dexrazoxanu a poukázat na správný směr ve výzkumu potenciálních účinných kardioprotektiv s nižší toxicitou, než má samotný dexrazoxan.

### **5. Zhodnocení dosažených výsledků**

Mgr. E. Jirkovský dosáhnul ve své práci originální výsledky, z nichž mnohé byly publikovány v renomovaných časopisech s IF ve formě čtyř originálních článků, z nichž u dvou je uchazeč prvním autorem, a v jednom přehledovém článku, kde je Mgr. E. Jirkovský spoluautorem. Na modelu chronické daunorubicinové kardiotoxicity u králíků bylo prokázáno, že ireversibilní poškození zejména levé komory progreduje i po ukončení aplikace cytostatika, pro což svědčí i přetrvávání zvýšené koncentrace srdečního troponinu T v séru. Na základě dosažených výsledků lze konstatovat, že daunorubicin působí v myokardu pro-oxidačně, ale tento

patogenetický faktor pravděpodobně nehraje rozhodující roli v chronické daunorubicinové kardiotoxicitě. Zároveň nebyla aktivována antioxidační dráha řízená Nfr2. Daunorubicin navozoval mitochondriální dysfunkci, která nebyla provázána aktivací protektivní kaskády mitochondriální biogeneze. Byl prokázán kardioprotektivní účinek dexrazoxanu, zejména byli podáván po celou dobu aplikace daunorubicinu (tzv. časná kardioprotektivní intervence). V mechanismu časné kardioprotektivní účinnosti dexrazoxanu zřejmě nehraje významnější roli suprese oxidačního stresu, který se spíše uplatňuje v dalším rozvoji chronické kardiotoxicity. Naproti tomu dexrazoxan potlačoval zvýšenou expresi hemooxygenázy 1 v myokardu levé komory a zabraňoval daunorubicinem navozenému poškození mitochondrií. Pozorované rozdíly v účinnosti časné a odložené kardioprotekce dexrazoxanem mohou přispět k odborné debatě o zdokonalení dávkovacího schématu dexrazoxanu. Další studium mechanismů kardioprotektivního působení dexrazoxanu tak může přispět pochopit i mechanismy kardiotoxického působení antracyklinů.

Diskuse k dosaženým výsledkům je vyvážená, kritická v posouzení možných limitací, uvádí návrhy na další výzkum ve studované oblasti. Vzhledem k velkému množství dosažených výsledků působí diskuse koncisně.

## **6. Formální zhodnocení**

Po formální stránce je předložená práce logicky členěná, přehledná, srozumitelná, napsaná dobrou češtinou, prakticky bez gramatických či pravopisných chyb. Lze poznamenat jen pár drobností: s. 5, body obsahu 10, 11, 12, tedy Přílohy I-III mohly být konkretizovány, tedy doplněny o to, že se jedná o Seznam odborných publikací (Příloha I), resp. o originální články, kde je uchazeč prvním autorem (Přílohy II a III); s. 18, ř. 7 zesp.: u eponymálních názvů se skloňují všechny části, tedy správně je Haberovy-Weissovy reakce; s. 20, posl. ř., s. 21, ř. 1: omylem se část věty dvakrát opakuje; s. 34, odst. 2, ř. 3 zesp.: dříve EMEA je řadu let EMA (European Medicines Agency); s. 48, ř. 4 zesp.: správně je *a. carotis communis* sin.

## **7. Poznámky a připomínky k odborné stránce**

Po odborné stránce je práce na velmi vysoké úrovni. Jak již bylo zmíněno (bod 4 posudku), vysoce lze hodnotit komplexní přístup ke studované problematice, tj. od studia mechanismů antracyklinové kardiotoxicity i kardioprotektivního působení dexrazoxanu, na molekulární a subcelulární úrovni až po úroveň celého organismu. Obsahové připomínky a

dotazy: s. 7: zkratky ND1 a ND4 jsou vysvětleny stejně. Co je správně?; s. 29, odst. 2, ř. 7: chybně je uveden název kruhů dexrazoxanu, jedná se o piperazinové, nikoliv pyrimidinové kruhy; s. 67, obr. 22C: zajímavá je inverzní korelace mezi expresí hemoxygenázy 1 (HO 1) a systolickou dysfunkcí vyjádřenou LVFS. HO 1 produkcí antioxidantně působícího biliverdinu a vasodilatačně účinkujícího CO by měla působit kardioprotektivně. Jak si tento rozpor vysvětlujete?

## **8. Posouzení publikační aktivity**

Seznam odborných publikací je uveden jako Příloha I (s. 141 – 142). Z přehledu plyne, že Mgr. E. Jirkovský je autorem či spoluautorem 6 původních prací v časopisech s IF (2,502 – 7,189; kumulativní IF = 23,757), přičemž prvním autorem je u dvou původních prací, které tvoří Přílohu II (s. 143 nn.) a Přílohu III (s. 155 nn.). Čtyři práce bezprostředně souvisí s tématem disertace. Uchazeč je spoluautorem přehledové práce rovněž tematicky související s obsahem disertace.

## **9. Celkové hodnocení**

Předloženou disertační práci Mgr. E. Jirkovského lze posoudit jako velmi kvalitní. Na základě výsledků obsažených v disertační práci je možné konstatovat, že vytýčené cíle byly splněny. Předložená práce přináší nové poznatky týkající se mechanismů antracyklinové kardiotoxicity a mechanismů kardioprotektivního působení dexrazoxanu (viz bod 5).

## **10. Závěr**

Výsledky předložené v disertační práci Mgr. Eduarda Jirkovského „Kardiotoxicita antracyklinových antineoplastických látek a možnosti farmakologické kardioprotekce“ svědčí pro schopnost samostatného vědeckého bádání uchazeče, což jasně dokumentuje i publikační aktivita (viz bod 8).

Jednoznačně doporučuji předloženou disertační práci k obhajobě jako podklad pro udělení akademického titulu Ph.D. dle § 47, odst. 5 zákona o vysokých školách (č. 111/1998 Sb) po úspěšně vykonané obhajobě.