

Oponentský posudek disertační práce:

**STUDIUM MOŽNOSTÍ FARMAKOLOGICKÉ OCHRANY SRDEČNÍCH BUNĚK PŘED
OXIDAČNÍM STRESEM A ANTRACYKLINOVÝMI CYTOSTATIKY**

Autor práce: **Mgr. Hana Jansová**

Pracoviště: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra
biochemických věd

Vedoucí disertační práce: doc. PharmDr. Tomáš Šimůnek, Ph.D.

Odborný konzultant: RNDr. Pavlína Hašková, Ph.D.

Oponent: prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.

1. Obecná charakteristika

Předložená disertační práce Mgr. Hany Jansové „*Studium možností farmakologické ochrany srdečních buněk před oxidačním stresem a antracyklinovými cytostatiky*“ má strukturu komentovaného souboru 8 původních prací, z nichž 6 bylo opublikováno v časopisech s impact factorem (IF), 2 práce byly v době sepsání disertační práce ve stadiu manuskriptu, v celkovém rozsahu 282 stran včetně 8 vložených prací. Má členění odpovídající tomuto typu disertační práce, tj. po úvodu a teoretické části jsou srozumitelně stanoveny základní cíle disertace, poté jsou uvedeny komentáře k jednotlivým pracím s následnou souhrnnou diskusí a závěry. Popsán je rovněž podíl předkladatelky na publikacích, které jsou zahrnuty v disertační práci (s. 73-75). Následuje seznam použité literatury, seznam zkratk i přehled další publikační aktivity autorky.

Je vhodné zmínit, že práce je součástí dlouhodobého výzkumu na dané téma řešeného na pracovištích jak Farmaceutické, tak Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

2. Teoretická část

Teoretická část je zpracována na 35 stranách, opírá se o 261 pramenů, je logicky členěná, zabývá se železem a jeho rolí v organismu včetně patologických stavů (nedostatek či naopak přesycení organismu železem), dále oxidačním a nitračním stresem, antioxidačními mechanismy, užitím chelátorů železa v klinické praxi, jejich přehledem. K nejzajímavější a zřejmě i perspektivní skupině patří tzv. prochelátory železa, které se aktivují právě

v podmínkách oxidačního stresu, jinými slovy působí tam, kde je třeba a naopak nesnižují hladiny železa ve tkáních, kde by mohlo dojít k projevům nežádoucích účinků.

Další kapitola teoretické části je věnována antracyklinovým antibiotikům, mechanismům jejich protinádorové účinnosti i limitujícím faktorům pro jejich klinické užití, tj. především antracyklinové kardiotoxicitě. Dále jsou zmíněny možnosti kardioprotekce, což je jeden z důležitých cílů disertace.

3. Cíle práce

Na s. 47 je uvedeno 8 základních cílů disertace zaměřených na stanovení chelatační účinnosti i potenciálních kardioprotektivních vlastností vytipovaných chelátorů železa. Dalším z cílů je studium prochelátorů železa včetně srovnání kardioprotektivních účinků s mateřskými chelátory. Dále lze zmínit zkoumání protektivní účinnosti u antracyklinové kardiotoxicity inhibitory topoisomerasy II s určením vlivu na antiproliferační působení antracyklinů. Dále byly zkoumány nové analogy dexrazoxanu i jeho metabolitu ADR-925. Bezespору zajímavou oblastí je rovněž studium donorů NO u antracyklinové kardiotoxicity.

Uvedené cíle odrážejí aktuálnost studované oblasti – zkoumání kardioprotekce před oxidačním stresem a antracyklinovou kardiotoxicitou.

4. Komentáře k pracím, souhrnná diskuse

Jsou uvedeny na s. 48-70. Jak komentáře, tak diskuse, jsou charakterizovány koncizností, dosažené výsledky jsou kriticky konfrontovány s literárními prameny. Autorka diskutuje i nejasné nálezy a navrhuje další možnosti studia v této oblasti. Uvedené vlastnosti jsou tedy typické pro diskusi na solidní úrovni.

5. Zhodnocení dosažených výsledků

Mgr. H. Jansová dosáhla ve své práci originální výsledky, které z naprosté většiny byly publikovány v renomovaných časopisech s IF (viz 7 Posouzení publikační aktivity). Pro ilustraci lze uvést následující příklady:

- nejvýhodnější poměr protektivního účinku vůči toxicitě byl nalezen u chelátoru SIH
- z prochelátorů železa se prokázaly nadějně vlastnosti u látek označených BSIH, BSIH-PD a BHAPI.
- BSIH se jeví nejnadějněji, neboť zabránil oxidačnímu poškození nejen H₂O₂, ale i dalšími pro-oxidanty. Kromě toho u BSIH nebyla zjištěna významnější buněčná toxicita i v dlouhodobých pokusech.

- kardioprotekce prozatím jediného, klinicky používaného protektiva vůči antracyklinové kardiotoxicitě – dexrazoxanu – by mohla být navozena inhibicí TOP II β , neboť i další studované katalytické inhibitory TOP II β – sobuzoxan a merbaron – mají rovněž kardioprotektivní působení vůči antracyklinové kardiotoxicitě

6. Formální zhodnocení

Po formální stránce je předložená práce logicky členěná, přehledná, srozumitelná, napsaná dobrou češtinou, prakticky bez gramatických či pravopisných chyb. Lze uvést několik formálních drobností: s. 17, odst. 3, ř. 5: u eponymálních názvů se skloňují všechny součásti názvu, tedy: Haberovou-Weissovou reakcí, nikoliv Haber-Weissovou (tato chyba se opakuje v celé práci); s. 18, ř. 3: správný název jsou vápníkové kanály, nikoliv vápenaté; s. 27, odst. 2, ř. 10: správný termín je Friedreichova ataxie, nikoliv Friedrichova (i jinde); s. 76-94 (Seznam literatury): nejednotně jsou používané názvy časopisů, někdy plným názvem, jindy správně (dle Vancouverské konvence) zkratkou; s. 96 (Seznam zkratk): FDA je chybně přeloženo do češtiny, správně je Úřad pro kontrolu potravin a léčiv, nikoliv Agentura pro schvalování léčiv ke klinickému použití; celá práce: nepřehledně působí stránkování disertace, neboť vložené přílohy – práce, které jsou součástí disertace, nemají vložená čísla stránek disertační práce; dále za s. 261 (publikace VIII ve stadiu manuskriptu) pokračuje číslování od s. 1?

7. Posouzení publikační aktivity

Seznam 8 odborných publikací zahrnutých v disertační práci je na s. 99-100. 6 těchto prací bylo opublikováno v renomovaných časopisech s IF (rozmezí 2,979-5,710). Publikace označené III a VIII jsou uvedeny jako manuskript. V této souvislosti mám dotaz: v jaké fázi recenzního řízení byly tyto manuskripty v době dokončení disertační práce? Pokud nebyly ve fázi přijetí k publikaci, bylo vhodnější manuskripty do disertační práce nevkládat. U dvou publikací je uchazečka první autorkou. Na s. 101 je uvedeno dalších 5 publikací, které nejsou zahrnuty do disertační práce. Kromě toho Mgr. Jansová aktivně vystoupila na 12 domácích i zahraničních konferencích (s. 102-103).

8. Celkové hodnocení

Předloženou disertační práci Mgr. H. Jansové lze hodnotit jako velmi kvalitní. Na základě výsledků obsažených v disertační práci a opublikovaných v renomovaných časopisech s IF je možné konstatovat, že vytýčené cíle byly splněny. Předložená práce přináší

nové poznatky týkající se vybraných chelátorů a prochelátorů železa, přispívá k vysvětlení možných mechanismů kardioprotektivního působení zatím jediného, klinicky používaného protektiva vůči antracyklinové kardiotoxicitě – dexrazoxanu, které může spočívat v inhibici TOP II β . Tato hypotéza je podpořena i výsledky s dalšími studovanými katalytickými inhibitory TOP II β – sobuzoxanem a merbaronem – které mají rovněž kardioprotektivní působení vůči antracyklinové kardiotoxicitě.

9. Závěr

Výsledky předložené v disertační práci Mgr. Hany Jansové „*Studium možnosti farmakologické ochrany srdečních buněk před oxidačním stresem a antracyklinovými cytostatiky*“ svědčí pro schopnost samostatného vědeckého bádání uchazečky, což jasně dokumentuje i publikační aktivita.

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.

7. 6. 2016, Hradec Králové

prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.