

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Autorka práce: Mgr. Hana Jansová

Název práce: Studium možností farmakologické ochrany srdečních buněk před oxidačním stresem a antracyklinovými cytostatiky

Oponent: Doc. PharmDr. Daniel Jun, Ph.D., Katedra toxikologie a vojenské farmacie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové

Tématem posuzované práce je aktuální problematika oxidačního stresu v souvislosti s rozvojem kardiovaskulárních onemocnění. Autorka se zabývala jednou z možností omezení oxidačního stresu, kterou je snížení či zastavení produkce volných radikálů katalyzované volnými ionty železa s pomocí jeho chelátorů. Z důvodu možné toxicity způsobené nedostatkem železa byla pozornost směřována k prochelátorům, které jsou aktivovány v čase potřeby, tedy při vzniku oxidačního stresu. Práce se dále zabývá příbuznou tematikou, kterou je ochrana proti toxicitě způsobené léčivou ze skupiny antracyklinů, kde byl oxidační stres po dlouhou dobu považován její příčinou. Autorka sledovala v této části kardioprotektivní vliv látek zvyšujících hladiny oxidu dusnatého a inhibitorů topoisomerasy II a jejich vliv na antiproliferační účinnost antracyklinů. I když je uvedena problematika kardiotoxicity intenzivně zkoumána po několik desetiletí, stále zůstávají přesné mechanismy poškození nedostatečně objasněné a proto jsou hledány nové látky, které by srdce dokázaly ochránit. Nalezení účinné profylaxe kardiotoxicity antracyklinů by znamenalo značný posun v léčbě.

Disertační práce je tvořena souborem komentovaných publikací s uvedenou tematikou. Je členěna, jak je obvyklé, na úvod, teoretickou část, cíle práce, část obsahující komentáře k vlastním pracím, souhrnnou diskuzi, závěry, a dále na části obsahující podíl autorky v rámci předložených publikací, seznam literatury, přehled vědecké aktivity a samotné publikace. Celkový rozsah, i s příloženými články, je 292 stran. Součástí práce je pět již vydaných publikací a dva rukopisy, připravené k publikování. U dvou vydaných publikací je autorka disertační práce první autorkou. Všechny publikace byly otištěny v prestižních odborných periodících s impakt faktorem v rozpětí 5,710 – 2,979 v době vydání, což svědčí o jejich kvalitě a odborné úrovni a prošly tak náročným recenzním řízením. Mohu tedy konstatovat, že z pohledu publikační aktivity byly jednoznačně splněny podmínky pro udělení titulu Ph.D. Cíle práce byly autorkou jasně definovány, uvedené přístupy k řešení, metodiky a dosažené výsledky pak s těmito cíli zcela korespondují. Použitá literatura byla vhodně zvolena a obsahuje dostatečný počet prací z poslední doby. Velmi dobře hodnotím jazykovou úroveň disertační práce, text je logicky členěn a je psán přehlednou a srozumitelnou formou.

Komentáře k jednotlivým částem

1) Úvod a teoretická část

Autorka zde přehledně popisuje význam železa v organizmu, formy jeho výskytu, metabolismus a patologické stavy spojené s jeho nedostatkem nebo nadbytkem. Následuje část popisující oxidační a nitrační stres spolu s reaktivními formami kyslíku a dusíku s přehledem různých enzymových i neenzymových antioxidačních mechanismů. V dalších částech pojednává o problematice chelatace železa z hlediska léčebného využití a přehledu chelátorů i prochelátorů. V poslední části se věnuje skupině antracyklinových antibiotik z pohledu jejich protinádorového účinku, kardiotoxicity v průběhu léčby a možnostem ochrany před ní. Rozsah a náplň úvodu a teoretické části hodnotím jako adekvátní a dostatečný jak pro orientaci v řešené problematice práce, tak pro orientaci v příložených publikacích.

2) Cíle práce

Vytyčené cíle práce pokrývají komplexně problematiku chelátorů a prochelátorů železa z hlediska jejich možného využití jako léčiva, tzn. týkají se hodnocení účinnosti a toxicity na modelovém oxidačním poškození srdečních buněk a vzájemného porovnání obou skupin látek. U prochelátorů je plánováno hodnocení stability a jejich aktivace. Podrobněji jsou studovány chelátor SIH a prochelátor BSIH. Dále autorka stanovila jako cíle práce hodnocení protekce antracyklinové kardiotoxicity pomocí známých i nově připravených katalytických inhibitorů topoisomerasy II, jejich vlivu na antiproliferační aktivitu, chelataci železa a biologických vlastností. Posledními zvolenými cíly práce bylo studium protektivních účinků látek poskytujících NO u antracyklinové kardiotoxicity a hodnocení jejich vlivu na antiproliferační aktivitu a dále studium mechanismů kardiotoxického působení antracyklinů a kardioprotektivního účinku dexrazoxanu. I přes relativně široký rozsah zvolených cílů se je autorce úspěšně podařilo splnit, což hodnotím velmi kladně.

3) Komentáře k vlastním pracím, souhrnná diskuze, závěry

Uvedené části jsou velmi přehledně zpracované. Příložené publikace jsou autorkou v přiměřeném rozsahu komentovány, včetně uvedení souvisejících vzorců, tabulek nebo schémat v této části. Následně jsou výsledky podrobně diskutovány a shrnuty. Závěry pak stručně sumarizují jednotlivé nálezy a zjištěná fakta a doplňují tak vhodně soubor příložených publikací a zvyšují srozumitelnost posuzované disertační práce.

Dotazy

Rád bych autorce práce v rámci diskuze položil tyto otázky:

- 1) Máte u kardioprotektiv chelatujících železo informace o jejich selektivě vůči tomuto prvku, případně tušíte zda může docházet při podávání těchto látek i k chelataci dalších biogenních mikroprvků (např. chromu, manganu, molybdenu nebo mědi)?
- 2) Je možné dosáhnout srovnatelné kardioprotekce, jakou poskytují chelátory/prochelátory železa, také podáváním některých z neenzymových antioxidantů (vitaminy C, E, flavonoidy apod.)?

Závěr

Posuzovaná disertační práce je velmi kvalitním výstupem postgraduálního studia autorky a též přínosem v oblasti studované problematiky. Splňuje požadavky kladené na tento typ práce, doporučuji ji proto přijmout k obhajobě a dalšímu řízení. Po úspěšné obhajobě doporučuji udělit Mgr. Haně Jansové, v souladu s § 47 zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb., titul Ph.D.

V Hradci Králové dne 9. června 2016

Doc. PharmDr. Daniel Jun, Ph.D.