

OPONENTSKÝ POSUDEK

na doktorskou dizertační práci
„Antracyklinová kardiotoxicita a potenciálně kardioprotektivní účinky látek
chelatujících železo“

Autor doktorské dizertační práce: Mgr. Martin Štěrba

Pracoviště: Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Ústav farmakologie

Odborný školitel dizertanta: Prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc., Ústav farmakologie, LF UK
v Hradci Králové

Doktorský studijní program: Lékařská farmakologie

Obecná charakteristika práce

K oponentuře předložená dizertační práce je věnována problematice antracyklinové kardiotoxicity (její časné detekce a změn v myokardiálním zastoupení vybraných kovových prvků), účinku modelového kardioprotektiva dexrazoxanu a účinku nových lipofilních aroylhydrazonových chelátorů železa (jejich farmakologické, toxikologické a kardioprotektivní vlastnosti). Dizertační práce vznikla za podpory výzkumného projektu MŠMT 0021620820 a GAČR 305/03/1511. Práce je napsána na celkem 133 stranách textu včetně přehledu publikační aktivity autora a dále práce obsahuje 7 příloh publikací, které bezprostředně souvisejí s tematikou dizertační práce, v rozsahu dalších 109 stran.

Zhodnocení dizertační práce

Vysoká prevalence a incidence zhoubných nádorů si vyžaduje hledání nových antineoplastických látek a toto je úkolem současné medicíny a také farmakologie. Jsme svědky toho, že výzkum je v této oblasti v mnoha směrech úspěšný a byla připravena nová chemoterapeutika. V souvislosti s jejich vzrůstající účinností však vyvstává problém jejich toxicity. Kardiotoxicita patří mezi závažné nežádoucí účinky řady cytostatik a její stanovení a výzkum možností jejího ovlivnění představuje významný problém klinické farmakologie. **Zvolené téma práce je proto z řady důvodů důležité.**

Cíle práce, které jsou v práci jasně stanoveny, byly studium:

- Možnosti časné detekce antracyklinové kardiotoxicity na experimentálním modelu s užitím echokardiograficky hodnocené diastolické funkce a biochemického markeru srdečního troponinu T.
- Změn v zastoupení vybraných kovových prvků v myokardu pokusných zvířat s experimentálně navozenou chronickou antracyklinovou kardiomyopatií a modelovou kardioprotekcí pomocí chelátoru železa dexrazoxanu.
- Bezpečnosti a potenciální toxicity opakovaného podání nového chelátoru železa pyridoxal 2-chlorbenzoyl hydrazonu (o-108) u králíka.
- Farmakokinetiky aroylhydrazonových chelátorů železa salicylaldehydu isonikotinoyl hydrazonu (SIH) a pyridoxal 2-chlorbenzoyl hydrazonu (o-108) po jednorázovém i.v. podání u králíka.
- Potenciálně kardioprotektivních účinků dvou strukturálně odlišných aroylhydrazonových chelátorů železa (o-108 a SIH) na modelu chronické antracyklinové kardiotoxicity u králíka.

Použité metodiky jsou adekvátní k řešení cílů práce a jsou v metodické části přesně popsány. Oceňuji komplexní metodický přístup zahrnující, model chronické antracyklinové kardiotoxicity, dávkovací schémata studovaných látek, hodnocení celkové toxicity, stanovení funkčních kardiovaskulárních parametrů, hodnocení biochemického markeru srdečního poškození, hematologické a biochemické vyšetření vzorků krve a plazmy, výsledky pitevního vyšetření. Ve spolupráci s jinými fakultními i mimofakultními pracovišti je to dále hodnocení biochemických parametrů v myokardu u pokusných zvířat, histologické vyšetření srdce, jater, ledvin, plic a tenkého střeva, provedení antiproliferativních a kardioprotektivních studií vybraných látek na buněčných kulturách, HPLC a farmakokinetická analýza chelátorů železa. Zvláště je třeba ocenit metodiku invazivního hodnocení srdeční kontraktility a metodiku vyšetření hodnot srdečního troponinu. Vysoce fundované metodické přístupy a využití

metodologického zázemí dalších pracovišť svědčí pro promyšlený výzkumný přístup k problematice a její řešení komplexním přístupem. Etické podmínky pro práci s laboratorními zvířaty byly dodrženy. Dizertační práce přináší řadu **výsledků**, které jsou hodnověrné, přesvědčivé a cenné. Za významné a přínosné považují následující výsledky:

- zjištění, že přítomnost daunorubicinem navozené diastolické dysfunkce koresponduje se zvýšením koncentrace kalcia a celkového kolagenu v myokardu a přítomnosti histologicky verifikované progresivní intersticiální fibrózy;
- potvrzení, že nárůst plazmatických hladin srdečního troponinu T je markerem pro časnou detekci kardiotoxicity;
- potvrzení příznivých účinků preventivně podávaného dexrazoxanu na kardiotoxické působení daunorubicinu ve smyslu přežívání pokusných zvířat, zachování kontraktility levé komory a v normálních hodnotách vybraných kovových prvků v myokardu;
- stanovení bezpečnosti a potenciální toxicity opakovaného podávání nového chelátoru železa o-108;
- stanovení farmakokinetických parametrů u vybraných aroylhydrazonových chelátorů železa o-108 a SIH;
- zjištění, že chelátor o-108 v dávce 10 mg/kg je schopen zabránit kardiotoxickým účinkům daunorubicinu; vyšší dávky o-108 (25 mg/kg) však kardioprotektivní působení nenavozují;
- zjištění, že chelátor SIH v dávkách 0,5 a 1 mg/kg významně brání vzniku kardiotoxických účinků daunorubicinu; vyšší dávka SIH (2,5 mg/kg) však kardioprotektivní účinky nenavozuje.

Diskuze k výsledkům je na velmi dobré úrovni a autor tímto prokazuje, že je s problematikou důkladně seznámen. Tuto skutečnost ostatně prokazuje napsaný vysoce fundovaný literární přehled o řešené problematice na začátku práce. Interpretace vlastních výsledků je logická, přesvědčivá a přitom střídavá a je vhodně doplňována nálezy dalších autorů. Literární dokumentace je reprezentativní a moderní; převažují práce z posledních let.

Po formální stránce má práce velmi dobrou úroveň, je napsána přehledně, má logickou stavbu, dobrý sloh a je doložena odpovídající grafickou a obrázkovou dokumentací.

Dizertační práce splnila stanovené cíle tím, že přináší hodnověrné výsledky, z nichž některé jsou originální. Práce představuje zřejmý přínos a příspěvek pro hlubší pochopení patogeneze antracyklinové kardiotoxicity a dále pro možnosti ovlivnění kardiotoxických účinků podáváním kardioprotektivních látek chelatujících železo. Výsledky obsažené v práci prošly ve velké většině náročným recenzním řízením před jejich publikováním v časopisech s IF. Publikační aktivitu dizertanta hodnotím jako vynikající.

Připomínky a dotazy oponenta

V některých experimentech bylo použito menších skupin zvířat (N= 5 v experimentu s navozenou antracyklinovou kardiomyopatií a sledováním vlivu chelatačního kardioprotektiva dexrazoxanu; N=4, N=5 při stanovení farmakokinetiky o-108 a SIH). Nemohl se tento faktor projevit v oblasti statistického hodnocení?

Jak si vysvětľujete zjištění kardioprotektivního působení a účinku SIH a o-108 v závislosti na dávce použitých chelátorů? Co je důvodem toho, že nižší dávky mají protektivní působení a vyšší toto působení ztrácejí.

Z Vámi získaných výsledků studia protekce aroylhydrazonových chelátorů železa vůči antracyklinové kardiotoxicitě je zřejmé, že jejich kardioprotektivní účinek je ve srovnání s klinicky používaným dexrazoxanem méně vyjádřen. Všechny výše uvedené látky mají chelatační působení na ionty železa. Mohou se na kardioprotektivním působení podílet i jiné mechanismy, které studované látky ovlivňují příp. neovlivňují?

Souhrnné hodnocení a závěr oponentského posudku

Dizertační práce Mgr. Martina Štěrby „Antracyklinová kardiotoxicita a potenciálně kardioprotektivní účinky látek chelatujících železo“ řešila medicínsky důležité téma a vytkla si náročné cíle významné

z hlediska hodnocení kardioprotektivní účinnosti potenciálních léčiv. Autor dizertační práce přinesl velké množství výsledků dosažených moderními metodikami, experimentální problematiku řešil na školicím pracovišti, nebo ve spolupráci s fakultními nebo mimofakultními pracovišti. Řada výsledků je nových, výsledky obsažené v práci byly publikovány jako originální v časopisech s IF. Autor prokázal hluboké znalosti v dané problematice a dosaženými výsledky prokázal schopnost samostatné tvůrčí vědecké práce.

Proto **doporučuji** dizertační práci k obhajobě a současně doporučuji tuto dizertační práci jako jeden z podkladů pro udělení akademické hodnosti Ph.D. Mgr. Martinu Štěrbovi.

V Hradci Králové dne 2.5.2007

Prof.MUDr. Josef Fusek, DrSc.
katedra toxikologie
Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové