

Prof. MUDr. Vladislav Eybl, DrSc.
Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Plzni
Ústav farmakologie a toxikologie
Karlovarská 48
301 66 Plzeň

Oponentský posudek na doktorskou disertační práci Mgr. M.Štěrbý: „Antracyklinová kardiotoxicita a potenciálně kardioprotektivní účinky látek chelatujících železo.“

Předložená disertační práce Mgr. M.Štěrbý je rozsáhlý dokument o 125 str. shrnující výsledky publikované v 7 pracích v renomovaných časopisech. Ve čtyřech z nich je Mgr. M.Štěrbý uveden jako první autor, na 3 pracích je spoluautorem. Práce jsou přiloženy k disertaci a podrobně komentovány.

Práce se zabývá významnou problematikou – kardiotoxicitou důležitých antineoplastických léčiv – antracyklinů a možností profylaxe této toxicity chelátotvornými látkami vázajícími železo. Studuje též kinetiku a potenciální toxicitu těchto antidot.

Práce prošla ve formě shora zmíněných publikací oponentským řízením v příslušných časopisech, což dosvědčuje její kvalitu.

Zvolené téma je velmi aktuální ne však jednoduché. Problematika tohoto typu je řešena na mnohých pracovištích. Získané výsledky a úroveň zpracování řadí autora a jeho spolupracovníky na přední místo v tomto oboru.

Metodika výzkumu odpovídá náročnosti problému. Práce vychází ze zkušeností získaných při dlouhodobém studiu této problematiky na pracovišti uchazeče. Metodický přístup je všestranný a zahrnuje jak fyziologickou, patofyziologickou a biochemickou analýzu, tak také např. kvantitativní stanovení stopových prvků ve tkáních či využití HPLC analýzy ve studiu kinetiky chelátotvorných látek.

Práce přináší cenné nové poznatky. Z nich zdůrazňuji především ty, které se týkají vyšetřování funkce myokardu u králíků. Z experimentů vyplývá též význam sledování troponinu T jako biomarkeru chronické kardiotoxicity antracyklinů. Významné je též zjištění, že tato kardiotoxicita je provázána změnami koncentrace vápníku ve tkáni. Originální výsledky se týkají též chelátotvorných látek o-108 a SIH a jejich kinetiky a zjištění dávkové závislosti v protektivním účinku. V porovnání s dosud užívaným dexrazonem se však studované látky nejeví jako významnější protektiva.

K práci nemám negativních či kritických připomínek, pouze uvádím několik dotazů či poznámek:

1. V poslední době se objevují experimentální práce, které poukazují i na jiné složky toxického působení antracyklinů kromě železa. Určitý profylaktický účinek mají antioxidanta, které ne vždy železo vážou. Jaký je autorův názor na tuto problematiku?
2. Práce zaznamenává změny v koncentracích stopových prvků ve tkáni myokardu účinkem antracyklinů. Nezmiňuje se o mědi a zinku, které právě mohou být ovlivněny použitými látkami a mají význam pro zachování antioxidačního statutu tkání. (Poznámka: selen není kov.)
3. Jak je bezpečné dlouhodobé podávání vehikula, v nichž relativně špatně rozpustné studované látky musí být aplikovány?
4. Co je známo o tom, zda chelátotvorné látky mohou ovlivňovat nejen toxicitu, ale i chemoterapeutickou účinnost antracyklinů (v obou směrech)?

Jak dokládají výsledky, cíle stanovené v této práci byly splněny, práce je hodnotná a přináší řadu podnětů pro další práci v této oblasti.

Bez výhrad doporučuji předloženou disertační práci Mgr. M. Štěrby k obhajobě a rovněž doporučuji, aby na jejím základě byl uchazeči udělen titul Ph.D.

V Plzni dne 26.4.2007

Prof. MUDr. V. Eybl, DrSc.