

Univerzita obrany
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové

Oponentský posudek dizertační práce

Doktorandka: Mgr. Petra Kollárová

Název dizertační práce: Nové možnosti kardioprotekce u antracyklinové kardiotoxicity

Zpracovatel posudku: prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc., dr.h.c.

Dizertační práce je překládána k obhajobě v rámci doktorského studijního programu Lékařská farmakologie realizovaného na Univerzitě Karlově, Lékařské fakultě v Hradci Králové. Kvalifikační práce byla zpracována pod odborným vedením školitele doc. PharmDr. Martina Štěrby, Ph.D. na Ústavu farmakologie Lékařské fakulty v Hradci Králové. Školitelské pracoviště se dlouhodobě a systematicky věnuje problematice antracyklinové kardiotoxicity a ve spolupráci s několika dalšími pracovišti Lékařské fakulty a Farmaceutické fakulty v Hradci Králové tak představuje plně odpovídající metodické zázemí a podmínky k řešení získaných grantových projektů a pro publikování výsledků jejich řešení v oborově významných zahraničních časopisech s vysokým IF.

Zvolené téma dizertační práce:

Téma práce lze charakterizovat jako realizaci výzkumných aktivit ke zkoumání kardioprotektivních účinků dvou sérií derivátů dexrazoxanu (DEX) a vůči antracyklinové chronické toxicitě a hodnocení nových proléčiv ICRF – 193 s lepší rozpustností ve vodném prostředí. Výše uvedené cíle práce představují dvě výzkumná zaměření a patří mezi významná medicínská témata. Zvolené metodické přístupy zahrnovaly hodnocení kardioprotektivních účinků dvou sérií derivátů DEX vůči antracyklinové (ANT) toxicitě a hodnocení jejich účinků in vitro a následně in vivo na animálním modelu (králík) a ověření přenositelnosti výsledků mezi těmito modely. Dále pak další objasnění nových aspektů struktury a kardioprotektivního účinku DEX a jeho derivátů vůči chronické ANT kardiotoxicitě, včetně studia plazmatické farmakokinetiky vybraných derivátů DEX a popisu mechanismů jejich účinků. Při hodnocení nových proléčiv KRF-193 bylo výzkumné zaměření cíleno na analýzu uvolňování aktivního metabolitu ICRF-193 a protektivní účinek na izolované neonatální potkaní komorové kardiomyocyty (NFCM), na studium farmakokinetiky vybraného proléčiva GK-667 po jeho podání in vivo králíkovi, na studium kardioprotektivních účinků proléčiva GK-667 vůči chronické ANT toxicitě u králíka, včetně dávkové závislosti. Dále pak na analýzu molekulárních mechanismů protekce (DDR), konkrétně na molekulární signalizace odpovídající poškození DNA v myokardu navozené ANT a konečně na analýzu možného vlivu podání GK-667 na plazmatickou farmakokinetiku ANT in vivo u králíka a protinádorový účinek ANT in vitro na leukemické buněčné linii HL-60. Výše uvedený soubor představuje širokou škálu plně odpovídajících a moderních výzkumných metodických přístupů.

Metody zpracování

Dizertace je přehledně uspořádána a také pečlivě napsána s minimálním výskytem překlepů. Má standardní formu komentovaného souboru nejvýznamnějších publikací z řešené problematiky. V teoretické části je předložena charakteristika antracyklinu, popis jeho kardiotoxicity a aktuální

problematika farmakologické kardioprotekce. Dále je to charakteristika Dexrazoxan jako kardioprotektiva a charakteristika potenciálně nově uplatnitelných bisdioxopiperazinových derivátů s kardioprotektivními účinky in vitro a in vivo. Následující kapitola uvádí proponované dva dílčí cíle práce.

Výsledky práce

pak představují komentáře ke třem publikovaným pracem v oborově významných časopisech. Publikace číslo 1, kde dizertantka je prvním autorem, byla zveřejněna v roce 2020 v časopise s parametry IF₂₀₂₀=4,03 (Q2); AIS₂₀₂₀=1,141 (Q1), publikace číslo 2 (dizertantka jako spoluautorka) vyšla v roce 2020 s parametry IF₂₀₂₀=4,380 (Q1); AIS₂₀₂₀=1,285 (Q2). Publikace číslo 3, kde je dizertantka prvním autorem, vyšla v roce 2021 v časopise s parametry IF₂₀₂₀=6,124 (Q1); AIS₂₀₂₀=1,568 (Q1). Uvedené podíly doktorandky na výše uvedených publikacích jsou dokladem jejich významných podílů při realizaci výzkumných aktivit a také při přípravě manuskriptu. Další spoluautorské práce doktorandky v časopisech s IF jsou v dalších 5 titulech. Plně odpovídající je také kritérium odborných přednášek doma i v zahraničí (32, z toho 14x jako prezentující autorka) a plakátových sdělení (19x, z toho 7x jako prezentující autorka) na odborných setkáních doma i v zahraničí. Cenné je také spoluautorství na dvou patentových přihláškách.

Přínos a nové poznatky

- 1) Dominantní teorie vysvětlující kardioprotekci DEX pomocí chelatace volných iontů železa a jejich odnímání z komplexu s ANT je negována a dosažené výsledky napomohly vysvětlení, proč dlouhodobé výzkumné úsilí směřované k ochraně myokardu před ANT kardiotoxicitou pomocí chelatace iontů železa, nepřineslo pozitivní výsledky přenositelné do klinické praxe.
- 2) Pro kardioprotektivní účinky DEX a jeho derivátů je důležitá katalytická inhibice topoizomerázy – izoformy beta (TOP2B).
- 3) Podíl na realizaci pilotního farmakokinetického experimentu s podáním proléčiva GK-667.
- 4) Podíl na důkazu, že látka GK-667 dokáže poskytnout velmi účinnou a na dávce závislou kardioprotekci vůči kardiotoxicitě in vivo u králíka. GK-667 je nadějným kandidátním léčivem pro další výzkum a vývoj a jeho kardioprotektivní účinek byl úspěšně patentově ochráněn na národní i mezinárodní úrovni.
- 5) Podíl na koncipování nového výzkumného zaměření u látek s kardioprotektivními účinky na selektivní inhibitory TOP2B.

Splnění stanovených cílů

Dizertační práce jednoznačně splnila stanovené cíle, výsledky práce byly publikovány v oborově významných mezinárodních časopisech s vysokým IF a byly tak náročně posouzeny redakcemi těchto časopisů. O významu dosažených výsledků dále svědčí 2 udělené patenty na domácí i mezinárodní úrovni.

Otázky, náměty do diskuze

1. Jaká je frekvence používání antracyklinových antibiotik pro léčbu nádorového onemocnění srdce v ČR, případně v jiných zemích?
2. Výsledky vaší práce a vašich spolupracujících kolegů z Lékařské a Farmaceutické fakulty v Hradci Králové byly podkladem žádosti a následného udělení patentové ochrany na úrovni národní a evropské. Jak finančně nákladná byla takováto řízení?

Závěr a doporučení

Dizertační práce Mgr. Petry Kollárové je, celkově hodnoceno, velmi kvalitní, práce přinesla celou řadu doplňujících, upřesňujících a nových výsledků v oblasti rozšíření možností kardioprotekce u antracyklinové kardiotoxicity. Dizertantka prokázala schopnost dobře teoreticky a prakticky zvládnout náročná výzkumná témata s využitím řady moderních metodických přístupů a naplnila předpoklad mezioborové a mezifakultní spolupráce. Dosažené výsledky byly publikovány v oborově významných mezinárodních časopisech s vysokým IF. Prohlášení o autorství a spoluautorství na komentovaných publikacích jednoznačně dokládá míru podílu dizertantky na výsledné publikaci od experimentu až po přípravu manuskriptu. Výsledky této dizertační práce přispěly k dalšímu rozšíření možností farmakologické kardioprotekce u antracykliny vyvolané kardiotoxicitě. Proto bez výhrad doporučuji komisi pro obhajobu, aby přijala dizertační práci jako podklad pro udělení akademického titulu doktor (Ph.D.)

V Hradci Králové 22.8.2022

prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc, dr.h.c.