

Oponentský posudek disertační práce:

**NOVÉ MOŽNOSTI KARDIOPROTEKCE U ANTRACYKLINOVÉ
KARDIOTOXICITY**

Autor práce: **Mgr. Petra Kollárová**

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

Školitel doktoranda: doc. PharmDr. Martin Štěrba, Ph.D.

Oponent: prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.

1. Úvod, obecná charakteristika

Předložená disertační práce Mgr. Petry Kollárové-Brázdové „NOVÉ MOŽNOSTI KARDIOPROTEKCE U ANTRACYKLINOVÉ KARDIOTOXICITY“ má strukturu komentovaného souboru tří původních výzkumných prací publikovaných v předních časopisech s vysokým IF v rozmezí 4,030₂₀₂₀ (Kollárová-Brázdová P. et al. Investigation of structure-activity relationships of dexrazoxane analogs reveals topoisomerase II β interaction as a prerequisite for effective protection against anthracycline cardiotoxicity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2020, 373(3):402-415; 4,380₂₀₂₀ (Bavlovič Piskáčková H., Jansová H., Kubeš J., Karabanovich G., Váňová N., Kollárová-Brázdová P., et al. Development of water-soluble prodrugs of the bisdioxopiperazine topoisomerase II β inhibitor ICRF-193 as potential cardioprotective agents against anthracycline cardiotoxicity. *Scientific Reports*, 2021, 11(1):4456; 6,124₂₀₂₀ (Kollárová-Brázdová P., et al. Prodrug of ICRF-193 provides promising protective effects against chronic anthracycline cardiotoxicity in a rabbit model in vivo. *Clinical Science*, 2021, 135(15):1897-1914).

Úvod, který by měl obsahovat především důvod, proč byla studie prováděna, však plynule přechází do teoretické části mající pět podkapitol týkajících se anthracyklinů a jejich kardiotoxicity, možnostmi protekce vůči ní, zejm. dexrazoxanem i dalšími deriváty bisdioxopiperazinů. Doporučoval bych teoretickou část uvést jako samostatnou kapitulu, nikoliv jako součást úvodu. Předložená disertační práce se opírá o 175 pramenů.

2. Cíle práce

Jsou přehledně uvedeny v kapitole 2 (s. 25) ve dvou samostatných podkapitolách: 1. Studium kardioprotektivních účinků dvou derivátů dexrazoxanu vůči anthracyklinové

kardiotoxicitě. 2. Hodnocení nových proléčiv – derivátů dexrazoxanu – s lepší rozpustností ve vodě umožňující např. *in vivo* studie.

3. Přehled použitých metod

Komentované publikace jsou výsledkem práce širokého kolektivu autorů (14-15) několika pracovišť Lékařské i Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové, což souvisí s širokou paletou použitých metod nezbytných k dosažení vytýčených cílů, např. syntéza analogů dexrazoxanu, jejich analýza, *in vivo* experimenty s využitím echokardiografického a invazivního katetrizačního vyšetření funkce srdce, histopatologické vyšetření zejm. srdeční tkáně, *in vitro* použití molekulárně biologických metod, statistické zhodnocení. Detailněji jsou použité metody popsány v komentovaných pracích.

4. Zhodnocení dosažených výsledků, publikační aktivita

Nejvýznamnější dosažené výsledky uvedené v komentovaném souboru tří publikovaných prací jsou přehledně uvedeny v části disertační práce Souhrn. Dovolím si uvést jen ty nejvýznamnější:

- i minimální obměny struktury dexrazoxanu na cyklických částech molekuly vedou ke ztrátě kardioprotektivního působení bez ovlivnění schopnosti chelatovat volné ionty železa
- zároveň byla zjištěna ztráta inhibice topoisomerasy II β (TOP2B)
- derivát dexrazoxanu ICRF-193 je methylován na spojovacím řetězci, vykazoval *in vitro* vyšší schopnost inhibice TOP2B, ovšem nízká rozpustnost ve vodě vylučovala jeho *in vivo* využití. Proléčivo ICRF-193 označené jako GK-667 bylo možné podat i.v.
- u modelu chronické daunorubicinové kardiotoxicity u králíka byl prokázán *in vivo* na dávce závislý kardioprotektivní účinek GK-667

Dosažené výsledky publikované ve třech významných časopisech s uvedením podílu studentky jsou uvedeny na s. 26-35. U dvou prací je Mgr. Kollárová-Brázdová prvním autorem. Komentované publikace tvoří kapitolu 7 – Přílohy disertační práce.

Tři komentované práce uvedené v disertaci a zmíněné již v úvodu posudku zdaleka nejsou jedinou publikační aktivitou uchazečky. Kromě nich je Mgr. Kollárová-Brázdová: spoluautorkou dalších 5 publikací v časopisech s IF, podílela se na národní i mezinárodní patentové přihlášce o použití derivátů ICRF-193 k prevenci chronické anthracyklinové kardiotoxicity, dále je spoluautorkou 32 přednášek či plakátových sdělení na odborných akcích, z toho 14 krát jako prezentující autor.

4. Diskuse

Diskuse k dosaženým výsledkům je vyvážená, kritická v posouzení možných limitací, uvádí návrhy na další výzkum ve studované oblasti. Vzhledem k velkému množství dosažených výsledků působí diskuse koncisně.

5. Formální zhodnocení

Po formální stránce je předložená práce logicky členěná, přehledná, srozumitelná, napsaná dobrou češtinou, prakticky bez gramatických či pravopisných chyb. Výtku bych měl pouze k označení anthracyklinů (s. 3 a jinde) jako topoisomerasové *jedy*. V dostupných zdrojích informací o léčivých látkách se anthracykliny řadí k *inhibitorům* zmíněných enzymů (viz např. IUPHAR/BPS Guide pharmacology, FDA, National Library of Medicine). Na s. 40-41 chybí jednotka eliminačního poločasu (zřejmě h). Rozdíly v clearance ICRF-193 vs. dexrazoxan 1,9 a 0,3 l/h/kg resp., lze jen ztěžít označit jako *dílčí rozdíly*. U citací SPC (s. 56) jsou sice uvedeny webové stránky, ale chybí zejména výrobce i rok publikace.

6. Celkové hodnocení

Předloženou disertační práci Mgr. Petry Kollárové-Brázdové lze posoudit jako velmi kvalitní. Na základě výsledků obsažených v disertační práci je možné konstatovat, že vytýčené cíle byly splněny. Předložená práce přináší nové poznatky týkající se mechanismů anthracyklinové kardiotoxicity a mechanismů kardioprotektivního působení analogu dexrazoxanu GK-667 a zároveň nastiňuje další postup při studiu analogů bisdioxopiperazinů, popř. i jiných látek.

7. Závěr

Výsledky předložené v disertační práci komentovaného souboru tří prací publikovaných v renomovaných časopisech s vysokým IF Mgr. Petry Kollárové-Brázdové „NOVÉ MOŽNOSTI KARDIOPROTEKCE U ANTRACYKLINOVÉ KARDIOTOXICITY“ svědčí pro schopnost samostatného vědeckého bádání uchazečky, což jasně dokumentuje i publikační aktivita (viz bod 3).

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.

V Hradci Králové 11. 8. 2022

prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.