

## **Oponentský posudek disertační práce**

Název práce: Studium patobiochemie katecholaminové kardiotoxicity:  
Role volných iontů železa a jejich chelatace jako možnosti  
farmakologické kardioprotekce

Autor práce: Mgr. Pavlína Hašková

Pracoviště: Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v  
Hradci Králové, Katedra biochemických věd

Obor: Patobiochemie a xenobiochemie

Školitel: Doc. PharmDr. Tomáš Šimůnek, Ph.D.

Oponent: Prof.MUDr. Josef Fusek, Dr.Sc., Fakulta vojenského  
zdravotnictví v Hradci Králové, Univerzity obrany v Brně,  
500 01 Hradec Králové, Třebešská 1575

Předložená disertační práce Mgr. Pavlíny Haškové „Studium patobiochemie katecholaminové kardiotoxicity: Role volných iontů železa a jejich cheletace jako možnosti farmakologické kardioprotekce“ je předložena ve formě uceleného spisu s přílohami nejvýznamnějších publikací, jejichž obsahem jsou dosažené výsledky uvedené v disertační práci.

Oponovaná práce byla vypracována na katedře biochemických věd Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. Práce se zabývá dosud nedostatečně objasněnou patogenezi katecholaminové kardiotoxicity. Na poškození srdečních buněk katecholaminy se vedle nadměrné beta-adrenergní stimulace může podílet i spontánní oxidace katecholaminů prostřednictvím vzniku řady reaktivních meziproductů, které generují pro buňky toxické reaktivní formy kyslíku (ROS). Tato autooxidace může být katalyzována volnými vnitrobuněčnými ionty železa a podporovat vznik meziproductů s ROS a katalyzovat přeměnu katecholaminů na aminochromy a tím zhoršovat poškození srdečních buněk. S tímto je pak bezprostředně spojen výzkum látek chelatujících železo jako možnost ochrany srdečních buněk před katecholaminovou kardiotoxicitou.

Téma práce je významné z důvodů četnosti výskytu kardiovaskulárních chorob a tendence jejich narůstání a účasti stresujících faktorů provázených vystupňováním aktivity sympatiku, zvýšenými hladinami katecholaminů a potenciálního toxického účinku na srdce.

Disertační práce má 126 stran a 63 stran příloh (in extenso dvou prací otištěných v časopisech s IF a jednoho manuskriptu v recenzním řízení). Práce má klasické členění. Teoretická část práce (35 stran) představuje přehled současného stavu studované problematiky a je dokladem komplexního přístupu řešitele postulovat cíle práce na základě aktuálních a současných poznatků.

Cíle práce byly stanoveny celkem čtyři, jsou jasně definovány a lze je považovat za náročné z hlediska vytvoření experimentálních modelů pro studium spontánní oxidace katecholaminů v roztoku, vytvoření experimentálních buněčných modelů pro studium průběhu a molekulární podstaty katecholaminové kardiotoxicity in vitro, využití obou modelů pro studium úlohy volných iontů železa v patobiochemii katecholaminové kardiotoxicity a zhodnocení možností ovlivnění katecholaminové kardiotoxicity pomocí chelátorů železa, zahrnujících klinicky používané látky a vybrané experimentální látky.

Odporující způsobem jsou popsány použité metodiky a materiál. Výsledková část práce (30 stran) uvádí množství dosažených výsledků použitými a plně odpovídajícími experimentálními přístupy, výsledky jsou uváděny ve formě obrázků s plně odpovídajícím popisem a s výsledky provedeného statistického šetření.

Diskuzní část práce je napsána na 12ti stranách a vyznačuje se konkrétností, objektivností při interpretaci dosažených výsledků, srovnáním s výsledky již publikovanými v odborné literatuře. Cenné je také uvádění významných poznatků z oblastí širšího výzkumu, například iontů železa, než jen z oblasti kardiotoxicity katecholaminů, například u neurologických onemocnění. Tato část práce jednoznačně a přesvědčivým způsobem prezentuje kvalitu dosažených výsledků a jejich význam.

Práce uvádí přehled citované literatury – 128 citací. Citované práce jsou ve velké většině z posledních 10ti let, řada prací je z posledních dvou let. To svědčí pro aktuálnost a potřebnost řešení zvoleného tématu.

Po formální a jazykové stránce má práce dobrou úroveň.

Přiložené dvě publikace v časopisech s IF (5,707 a 3,704), ve kterých jsou zveřejněny dílčí výsledky obsažené v této disertační práci, prošly náročným recenzním řízením podporujícím význam dosažených výsledků a jejich odbornou úroveň. Kandidátka bohatě překračuje požadavky na publikační činnost pro doktorandy. Mgr. Hašková je autorkou (1x) nebo spoluautorkou (10x) původních prací v časopisech s IF a první autorkou manuskriptu v recenzním řízení. Je také autorkou 7 abstrakt z odborných konferencí (u toho 5 ze zahraničních konferencí).

K disertační práci a sledované problematice mám tyto otázky, které jsou směřovány jako podklad pro diskuzi.

- 1/ Může autorka uvést, které další mechanismy (kromě dvou zmíněných), jsou zvažovány v patofyziologii katecholaminové kardiotoxicity.
- 2/ V čem vidíte potenciální výhody pro další ověřování účinku nové skupiny

tzv. prochelátorů, oproti již zavedeným a účinným chelátorům.  
3/ Které, in vivo modely k ověřování výsledků dosažených v této práci, ve vztahu k humánním kardiovaskulárním onemocněním, jste měla na mysli.

Na základě výše uvedeného hodnocení lze konstatovat, že disertační práce splnila vytyčené cíle. Způsob řešení problému a výsledky vlastní práce a navázané spolupráce ukazují na schopnost disertantky řešit vědecký problém odpovídajícími přístupy, výsledky kriticky analyzovat, publikovat v odborném písemnictví a prezentovat na vědeckých fórech. Je evidentní přínos doktorandky k řešené problematice. Téma práce považuji za aktuální. Při řešení práce bylo použito recentních literárních poznatků a plně odpovídajících experimentálních metod a postupů při zpracovávání a hodnocení výsledků a jejich prezentaci. Výsledky předložené v disertační práci jsou původní, nové a jsou celkově přínosem pro dosud plně neobjasněnou patogenezu katecholaminové toxicity. Výsledky představují jistou inspiraci pro další zaměření výzkumu v této oblasti. Soubor publikací, na kterých se disertantka podílela, je velmi kvalitní. Autorka svojí disertační prací jednoznačně prokázala schopnost orientovat se v odborné problematice, použít pro řešení problematiky současné, moderní přístupy, odpovídajícím způsobem formulovat a kriticky analyzovat vlastní pozorování a nálezy jiných autorů. Získané výsledky prezentovat na vědeckých fórech a publikovat v kvalitních odborných časopisech. Jednoznačně prokázala předpoklady pro samostatnou vědeckou práci.

#### **Závěr:**

Disertační práce řeší aktuální problematiku, přináší nové, původní výsledky, které přispívají k řešení zvolené oblasti výzkumu a k rozvoji celého oboru. Na základě obsahu předložené práce konstatuji, že Mgr. Pavlína Hašková prokázala schopnost samostatně vědecky pracovat. Podle mého názoru autorka splnila všechny náročné požadavky, které jsou Farmaceutickou fakultou UK v Hradci Králové kladeny na disertační práci a doporučuji Oborové radě, aby disertační práce byla přijata jako podklad pro další řízení.

Prof. MUDr. Josef Fusek, Dr.Sc.

V Hradci Králové 22.8.2011