

Oponentský posudek

doktorské disertační práce Mgr. Libuše Zatloukalové

Vliv polyfenolických látek s železo chelatační aktivitou u modelu akutního infarktu myokardu a oxidačního stresu navozeného katecholaminy

Oponovaná disertační práce byla vypracována na Katedře Farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové, jako kvalifikační spis k získání titulu PhD. Cílem práce bylo sledovat schopnost polyfenolických látek chelatovat železo za fyziologických a patofyziologických podmínek. Patofyziologické podmínky byly simulovány snížením pH, jako je tomu v případě ischemie, kdy je železo uvolňováno z vazebných proteinů a podílí se na vzniku volných radikálů a poškozování biomakromolekul. Na modelu stresové kardiomyopatie, navozené vysokými dávkami isoprenalinu, byla testována schopnost polyfenolů jako přirozených chelátorů železa, zabránit ischemicko-reperfuznímu poškození myokardu.

V praktické části práce byla analyzována chelatační aktivita 26 flavonoidů a 16 (jestli jsem dobře počítal) přirozených a syntetických kumarinů a proveden pokus o studium vztahu struktura/aktivita. Schopnost testovaných polyfenolů chelatovat železo byla u jednotlivých látek velmi rozdílná a podařilo se najít některé kvalitativní vztahy mezi strukturou a účinkem. U flavonoidů byly rovněž pozorovány statisticky významné rozdíly v chelataci železa při různých pH, závislé na poměru molárních koncentrací flavonoidů a železa. Chelatace železa kumariny byla ve srovnání s flavonoidy malá. Také zde byly pozorovány rozdíly při různých pH prostředí. Tato část disertační práce je rozsáhlá, obsahuje velké množství výsledků, ale ty jsou dosti nepřehledně prezentovány ve velkém množství grafů. Mnohdy obsahují výsledky, které jen okrajově souvisí s hlavním tématem a cílem práce. V práci jsou uváděny také výsledky na nichž se autorka podílela (je spoluautorkou článku ze kterého jsou přejaty), ale její podíl nedokážu odhadnout. Chybí mi vymezení podílu dizertantky na výsledcích, které jsou výsledkem kolektivní práce. Chybí mi také jasné závěry a zhodnocení, zda cíle práce byly naplněny.

Experimenty na modelu akutního infarktu myokardu měly prokázat, jak jednotlivé polyfenoly působí na I-R poškození myokardu a zda jsou schopny snížit úmrtnost zvířat u infarktu vyvolaného isoprenalinem. Ze všech polyfenolů testovaných *in vitro* však byl vybrán jen jediný, flavonoidní glykosid rutin. Ten ale žádný efekt na modelu akutního infarktu myokardu neprokázal. Protože rutin ani v experimentech *in vitro* neprokázal výraznou schopnost chelatovat železo, není mi jasné, proč byl použit právě ten a ne některý jiný polyfenol. Účinky rutinu na parametry modelu akutního infarktu myokardu jsou srovnávány s účinkem dexrazoxanu, chelátorem železa používaného již klinicky, ale použitá metodika u obou látek praktické srovnání neumožňuje. Akutní hemodynamické změny a abnormality v EKG jsou prezentovány pouze pro dexrazoxan.

V práci je použito 188 literárních pramenů, které jsou dobře vybrány s ohledem na řešenou problematiku a jsou zde i recentní práce (z roku 2010). Z přehledu autorských citací vyplývá, že Mgr. Zatloukalová se tematikou, kterou zpracovává ve své doktorské disertaci, systematicky zabývá a výsledky svých výzkumů publikuje. Převažují však postery a přednášky na našich a zahraničních konferencích. Je spoluautorkou čtyř prací publikovaných v časopisech s IF. Samostatně však nenapsala ani jeden článek a je pro mne obtížné posoudit, jaký je její podíl na publikacích, které všechny mají větší počet autorů (od 4 do 7). Publikační aktivitu autorky proto hodnotím jako slabou.

Závěry: *Disertační práce Mgr. Libuše Zatloukalové přináší nové poznatky z nichž většina byla prezentována na našich a zahraničních konferencích a v několika kolektivních publikacích v časopisech s IF. Nedokážu však posoudit, jaký je její osobní podíl na těchto publikacích a zda předloženou prací prokázala schopnost tvůrčí práce v oblasti výzkumu a splňuje tak požadavky kladené na doktorskou disertační práci ve smyslu § 47 zákona č. 111/1998 Sb. o VŠ. V práci také postrádám jasné důkazy o tom, že disertace naplnila deklarovaný cíl. Není řečeno, jaké nové poznatky práce přinesla a jaké jsou její dopady na rozvoj oboru a zda mohou být přínosem pro jeho další rozvoj nebo pro praktické využití. Doporučuji ale práci přijmout jako podklad k dalšímu řízení ve věci přiznání vědeckého titulu PhD.*

Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc.,
Katedra radiologie a toxikologie,
Zdravotně sociální fakulta
Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích
České Budějovice

V Hradci Králové, 22. prosince 2011