

Oponentský posudek disertační práce:

**KARDIOTOXICITA PROTINÁDOROVÝCH LÉČIV: STUDIUM MOLEKULÁRNÍCH
MECHANISMŮ A MOŽNOSTÍ FARMAKOLOGICKÉ KARDIOPROTEKCE**

Autor práce: **Mgr. Anna Vávrová**

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

Školitel doktoranda: doc. PharmDr. Tomáš Šimůnek, Ph.D.

Oponent: prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.

1. Obecná charakteristika

Předložená disertační práce Mgr. Anny Vávrové „Kardiotoxicita protinádorových léčiv: Studium molekulárních mechanismů a možností farmakologické kardioprotekce“ je charakteru komentovaného souboru pěti publikací různého typu v celkovém rozsahu 195 stran. Má členění odpovídající typu disertační práce, tj. po úvodu a teoretické části jsou stanoveny cíle, přiloženy komentáře k původním vědeckým pracím, z nichž jsou učiněny závěry. Je rovněž uveden podíl doktorandky na vložených pracích, uvedena použitá literatura a přehled publikační aktivity autorky. Jako přílohy jsou vloženy komentované práce (viz bod 4) na stranách 68-195.

2. Teoretická část

Teoretická část se zabývá antracyklinovými cytotoxickými antibiotiky, mechanismy jak jejich protinádorového působení, tak i jejich hlavního nežádoucího účinku – kardiotoxicity a současnými možnostmi její prevence. Stručně je zmíněna i kardiotoxicita některých novějších zástupců tzv. cílené protinádorové terapie – monoklonálních protilátek (např. trastuzumabu) či inhibitorů kináz (např. sunitinibu). Tato část disertace je srozumitelně napsána s logickou návazností jednotlivých částí. Práce se opírá o 146 publikací, převážně cizojazyčných.

3. Cíle práce

Cíle disertační práce jsou jasně stanoveny v pěti bodech na straně 35, což umožňuje oponentovi posoudit, zda byly tyto cíle splněny (viz bod 8 posudku Celkové hodnocení).

4. Komentáře k pracím

Předložená disertační práce obsahuje pět prací s doprovodným komentářem. Tři práce již byly publikovány v časopisech s vysokým impact faktorem (4,634 – 8,456), přičemž dvě práce mají charakter přehledového článku a jedna práce je originální vědeckou prací. U jednoho přehledového článku a originální práce je doktorandka první autorkou.

Přehledové články se zabývají rolí oxidačního stresu a katalytické roli železa v antracyklinové kardiotoxicitě a možnostem kardioprotekce, resp. úloze topoisomerasy II β v genové expresi. Získané poznatky o katalytické inhibici topoisomerasy II dexrazoxanem, doposud jediným klinicky používaným kardioprotektivem, může hrát důležitou roli ve studiu protekce proti antracyklinové kardiotoxicitě. Doposud převažoval názor, že intracelulární železo-chelatační aktivita metabolitu dexrazoxanu a následné snížení oxidačního stresu představuje hlavní mechanismus kardioprotektivního působení dexrazoxanu.

Originální práce je věnována roli antioxidačního systému spojeného s glutathionem v antracyklinové kardiotoxicitě jak *in vitro*, tak *in vivo*. Práce přináší originální poznatky, které napovídají, že glutathion nehraje zásadní roli v mechanismu antracyklinové kardiotoxicity.

Práce, jejíž rukopis je v recenzním řízení, se zaměřuje na katalytické inhibitory topoisomerasy II (dexrazoxanu, sobuxozanu a merbaronu) a jejich vliv na toxicitu antracyklinů jak vůči nádorovým buňkám, tak i kardiomyocytům. I výsledky této studie naznačují, že v mechanismu kardioprotektivního působení dexrazoxanu vůči antracyklinové kardiotoxicitě hraje jistou roli inhibiční vliv na katalytický cyklus zmíněného enzymu.

Výše uvedené závěry o roli inhibice topoisomerasy II v kardioprotektivním působení dexrazoxanu jsou podporovány i výsledky, které jsou prozatím v připravovaném rukopisu. Zde, kromě dexrazoxanu, byly studovány i jeho nově syntetizované analogy.

5. Zhodnocení publikační aktivity

Publikační aktivitu Mgr. A. Vávrové lze hodnotit jako velmi dobrou. Doktorandka je spoluautorkou, resp. u dvou prací první autorkou, 10 původních a přehledových prací výhradně v časopisech s IF (rozmezí 2,865 - 8,456). Dále je první autorkou 11 presentací na domácích i zahraničních konferencích. Publikační aktivita tak vysoce překračuje kvantitativní, a bezesporu i kvalitativní požadavky kladené na studenta doktorského studia.

6. Formální zhodnocení

Po formální stránce je předložená práce logicky členěná, přehledná, srozumitelná. Z drobných nedostatků lze uvést některé překlepy (např. s. 11 dole: farmakokoinetických, cheime; s. 20, odst. 2.1.3.2. lipoosmální formulace), pravopisné a gramatické chyby (s. 15, dole: Haber-Weissově reakci – musí se skloňovat oba eponymální názvy, tedy Haberově-Weissově reakci; s. 22, ř. 5: Kupferovy buňky se píší Kupfferovy buňky).

Přehlednost trochu snižuje umístění odkazu v textu na grafickou dokumentaci, která je uvedena o několik stran později, např. na s. 14, odst. 3 je odkaz na obr. 2.2., který je umístěn až na s. 25. Bylo by vhodné uvést stránku obrázku, kde je umístěn. U zmíněného obr. 2.2. chybí legenda, tím se stává obrázek nesrozumitelným. Bylo by vhodné doplnit vysvětlením tak, jak tomu je v přehledové práci autorky o roli topoisomerasy II na s. 103.

7. Poznámky a připomínky k odborné stránce

Po odborné stránce je práce na velmi vysoké úrovni. Mám pouze dvě připomínky: s. 23, odst. 2: co znamená zkratka monoHER?; na stejné stránce, odst. 3: místo karvediol má být správně karvedilol.

Na doktorandku mám jeden dotaz spíše k doplnění informací uvedených v disertaci: jako hlavní mechanismy antracyklinové kardiotoxicity se zmiňují zejména oxidační stres katalyzovaný železem a inhibice topoisomerasy II β . Lze předpokládat, že mechanismus antracyklinové kardiotoxicity je multifaktoriální. Jaké další mechanismy se mohou uplatnit v patogenezi antracyklinové kardiotoxicity?

8. Celkové hodnocení

Předloženou disertační práci Mgr. A. Vávrové lze hodnotit jako vysoce kvalitní. Na základě výsledků obsažených v komentovaných pracích je možné konstatovat, že vytýčené cíle byly splněny. Navíc práce přináší nové poznatky týkající se mechanismů antracyklinové kardiotoxicity a možností její prevence (viz bod 4).

9. Závěr

Výsledky předložené v disertační práci Mgr. Anny Vávrové „Kardiotoxicita protinádorových léčiv: Studium molekulárních mechanismů a možností farmakologické kardioprotekce“ svědčí pro schopnost samostatného vědeckého bádání uchazečky, což ostatně dokumentuje publikační aktivita. Doktorandka je spoluautorkou, resp. u dvou prací první

autorkou, deseti publikací přinášejících nové poznatky ve studované oblasti. Dosažené výsledky byly zveřejněny v renomovaných časopisech s vysokým impact faktorem.

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.

3. 6. 2013, Hradec Králové

prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.