

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Autorka práce: Mgr. Anna Vávrová

Název práce: Kardiotoxicita protinádorových léčiv: Studium molekulárních mechanismů a možností farmakologické kardioprotekce

Oponent: Doc. PharmDr. Daniel Jun, Ph.D., Centrum pokročilých studií, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové

Tématem předložené disertační práce je aktuální problematika kardiotoxického působení léčiv ze skupiny antracyklinových antibiotik, patřících mezi nejpoužívanější cytostatika, zabývá se studiem mechanismů vzniku kardiotoxicity a způsoby, jak ji farmakologicky omezit. I když je problematika kardiotoxicity studována již několik desetiletí, nepodařilo se doposud poznat přesné mechanismy tohoto jevu a nalézt látky, které by ji částečně či zcela eliminovaly. Nalezení farmakologické profylaxe kardiotoxicity antracyklinů by znamenalo značný posun v léčbě s pozitivními zdravotními a socioekonomickými důsledky pro společnost. Disertační práce je tvořena souborem publikací s uvedenou tematikou. Je členěna, jak je obvyklé, na úvod, teoretickou část, cíle práce, část obsahující komentáře k vlastním pracím a závěry. Celkový rozsah, i s příloženými články, je 195 stran. Součástí práce jsou tři již otištěné publikace, jedna v recenzním řízení a jeden rukopis v přípravě. Autorka disertační práce je, kromě jedné již otištěné publikace, vždy první autorkou. Publikace byly otištěny v prestižních časopisech s poměrně vysokým impakt faktorem (IF₂₀₁₁: 8.456, 4.634 a 4.674), což je dokladem jejich kvality a odborné úrovně. Lze tedy konstatovat, že z pohledu publikační aktivity byly jednoznačně splněny podmínky pro podání disertační práce. Vytýčené cíle byly jasně definovány, uvedené postupy řešení, metodiky a výsledky pak zcela korespondují s těmito cíli. Použitá literatura (146 citací) byla vhodně zvolena a obsahuje dostatečný počet recentních prací. Jazyková úroveň disertační práce je velmi dobrá, text je logicky členěn a srozumitelně napsán.

Komentář k jednotlivým částem

1) Úvod a teoretická část

Autorka zde popisuje skupinu antracyklinových antibiotik jako protinádorových léčiv, jejichž použití v terapii je omezeno díky jejich myelotoxicitě a zejména kardiotoxicitě. Přehledným způsobem popisuje mechanismy jejich protinádorového působení, kardiotoxicity, rozebírá podrobně možnosti její profylaxe. Dále se věnuje popisu mechanismů druhého typu kardiotoxicity, která je reverzibilní. Na závěr je uvedeno shrnutí celé problematiky. Rozsah a náplň úvodu a teoretické části hodnotím jako adekvátní pro orientaci v řešené problematice a

dostatečný pro orientaci v přiložených publikacích a také k pochopení dílčích studovaných aspektů profylaxe kardiotoxicity antracyklinů.

2) Cíle práce

Cíle práce pokrývají problematiku profylaxe kardiotoxicity komplexně z pohledu hlavních směrů možného ovlivnění. Kromě obecné rešerše tématiky kardiotoxicity si autorka vytkla za cíl i analýzou literatury studující alfa i beta isoformu topoisomerasy II, dále studium intracelulárního antioxidačního systému glutathionu, možností kardioprotekce vybranými katalytickými inhibitory topoisomerasy II a také studium vlastností derivátů dexrazoxanu a jeho metabolitu ADR-925. I přes relativně velký rozsah zvolených cílů se je autorce úspěšně podařilo pokrýt, což hodnotím velmi kladně.

3) Komentáře k vlastním pracím, závěry

Tyto části jsou opět přehledně zpracované, jednotlivé publikace jsou v dostatečném rozsahu komentovány a na konci diskutovány a shrnuty. Závěry pak sumarizují jednotlivé nálezy a zjištěná fakta, doplňují vhodně soubor přiložených publikací a zvyšují srozumitelnost disertační práce.

Dotazy

Rád bych autorce práce v rámci diskuze položil tyto otázky:

- 1) Je důležitá u kardioprotektiv chelatujících železo z pohledu účinnosti jejich rozdílná schopnost vychytávat některou z přítomných forem železa (dvojmocné, trojmocné)?
- 2) Nakolik si myslíte, že je z pohledu účinnosti kardioprotekce u látek inhibujících topoisomerasu II důležitý poměr lipofility patentního léčiva a jeho metabolitu?

Závěr

Předložená disertační práce představuje velmi kvalitní výstup postgraduálního studia autorky a splňuje požadavky kladené na tento typ práce. Doporučuji proto přijetí práce k obhajobě a dalšímu řízení. Doporučuji po úspěšné obhajobě udělit Mgr. Anně Vávrové v souladu s § 47 zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb. titul Ph.D.