UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
500 05 Hradec Králové, Heyrovského 1203, Česká republika, http://www.faf.cuni.cz
tel. +420495067111, fax +420495518002

V Hradci Králové, 13. 08. 2013

ŠKOLITELSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

"Výzkum látek s potenciálem chelatovat železo a jejich případné využití v terapii akutního infarktu myokardu"

Doktorand: Mgr. Tomáš FILIPSKÝ

Mgr. Tomáš Filipský, absolvent magisterského studijního programu Farmacie, studijního oboru Farmacie na Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové v letech 2004-2009, zahájil presenční doktorské studium ve studijním programu Farmacie, studijním oboru Farmakologie a toxikologie 1. října 2009. V listopadu téhož roku, po získání příslušné akreditace studovaného oboru od MŠMT s účinností od 16. 10. 2009, požádal Mgr. Filipský o převedení ze tříletého studia na studium čtyřleté.

V ***prvním ročníku*** studia (2009-2010) doktorand zvládl základy práce s laboratorními potkany. Podmínkou práce s experimentálními zvířaty je absolvování specializačního kursu a získání osvědčení o způsobilosti podle § 17 Zákona na ochranu zvířat proti týrání, což doktorand úspěšně splnil (3. 3. 2010).

Doktorand prováděl spektrofotometrická měření umožňujících stanovení železo (Fe^{2+}, Fe^{3+})-chelatační aktivity vybraných látek, např. flavonoidů, derivátů 8-hydroxychinolinu, při různých hodnotách pH.

Doktorand úspěšně vykonal dílčí zkoušku z Mechanismů kardiotoxicity léčiv (27. 9. 2010). Navíc se zúčastnil kursu Hodnocení kardiotoxicity léčiv a možnosti farmakologické kardioprotekce, 3.-4. 6. 2010, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové, garant doc. MUDr. M. Adamcová, Ph.D.).

Doktorand se podílel jako spoluautor na vypracování přehledového článku přijatého do prestižního časopisu *Free Radical Biology & Medicine* s IF = 6,081. (Poznámka: v tomto

posudku nejsou pro zachování stručnosti uváděny úplné bibliografické citace nejvýznamnějších prací, které tvoří jádro komentované disertační práce Mgr. Filipského. Ve vlastní práci je možné tyto údaje snadno dohledat).

Další výsledky související s tématem disertace byly předneseny na 60. Farmakologických dnech (15. –17. 9. 2010, Hradec Králové), přičemž u jedné práce je Mgr. Filipský hlavním autorem, u jedné spoluautorem.

Nad rámec doktorského studia se Mgr. Filipský podílel na výuce vybraných seminářů z farmakologie u studentů programu Farmacie.

Ve ***druhém ročníku*** studia (2010-2011) Mgr. Filipský úspěšně vykonal dvě dílčí zkoušky, a to z předmětu Farmakologie kardiovaskulárního systému (14. 04. 2011) a z Anglického jazyka (21. 06. 2011).

Ve 2. ročníku se doktorand podílel na experimentální práci ve dvou oblastech, jejíž výsledky budou součástí disertace:

In vivo experimenty:

1) účinky salbutamolu na zdravý organismus, porovnání s účinky isoprenalinu
2) zjištění úrovně oxidačního stresu pomocí oxidovaného a redukovaného glutationu po podání isoprenalinu
3) vliv nového chelátoru BSIH na isoprenalinové poškození srdce u potkana

In vitro experimenty:

1) zjišťování chelatační účinnosti nových chelátorů ze skupiny acylpyrazolonů
2) pokračování v přípravě metodiky na stanovování stechiometrie komplexu testovaná látka/železo při různých hodnotách pH

Doktorand je spoluautorem originálního článku v *Journal of Inorganic Biochemistry* s IF = 3,317.

Mgr. Filipský se aktivně zúčastnil 8th Indo-Italian Workshop on Chemistry and Biology of Antioxidants; Řím, 29. listopadu – 2. prosince 2010, kde se presentoval jako hlavní autor, resp. spoluautor tří přednášek.

Dále se doktorand aktivně účastnil 1. Postgraduální vědecké konference Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové (1.–2. února 2011).

Rovněž byl prvním autorem posteru, který byl prezentován na 61. Česko-slovenských farmakologických dnech, Brno, 14.–16. září 2011

Mgr. Filipský je spoluautorem posteru presentovaného dr. Mladěnkou na ISHR European Section Meeting, Haifa, (26. –29. červen 2011).

Nad rámec doktorského studia se Mgr. Filipský podílel na výuce vybraných seminářů z povinného předmětu farmakologie u studentů farmacie a vypracoval oponentské posudky pro odborné časopisy s IF - *Human and Experimental Toxicology* a *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.*

Ve **třetím ročníku** studia (2011-2012) Mgr. Filipský úspěšně vykonal dílčí zkoušku Molekulární základy farmakologie a toxikologie (28. 03. 2012) a Státní doktorskou zkoušku z farmakologie (18. 09. 2012.)

Dále se Mgr. Tomáš Filipský podílel na experimentální práci ve dvou oblastech.

In vivo experimenty:

1) výzkum akutní isoprenalinové kardiotoxicity u potkana

2) stanovení úrovně oxidačního stresu pomocí oxidovaného a redukovaného glutathionu po podání kardiotoxické dávky isoprenalinu a rutinu u potkana

3) stanovení vlivu rutinu na katecholaminový model akutního infarktu myokardu u potkana

In vitro experimenty:

1) stanovení stechiometrie komplexu testovaná látka/železo při různých hodnotách pH u vybraných železo-chelatujících látek

2) stanovení antiagregační aktivity a mechanismu účinku u vybraných kumarinů a flavonoidů

V tomto roce studia se stal Mgr. Filipský prvním autorem u dvou originálních článků v časopisech s IF: *Biochimie,* IF=3,787 a *Human and Experimental Toxicology*, IF=1,772. Dále je spolutorem dalších 4 článků – *Canadian Journal Physiology and Pharmacology*, IF=1,953, *Food Chemistry*, IF=3,655, *Biochimie*, IF=3,022, a *Journal of Controlled Release*, IF=6,499.

Mgr. Filipský je hlavním autorem jedné a spoluautorem dvou přednášek presentovaných na 10th Indo-Italian Workshop on Chemistry and Biology of Antioxidant; Řím, 9.–13. listopadu 2011.

Kromě toho se doktorand aktivně účastnil 2. Postgraduální vědecké konference Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové (31. 1.–1. 2. 2012) jako hlavní autor jedné přednášky.

Dále se Mgr. Filipský aktivně účastnil 10th Meeting of France – New EU Countries, New Frontiers in Basic Cardiovascular Research, Hradec Králové, kde byl prvním autorem posteru a spoluautorem přednášky (12. –15. 6. 2012).

Navíc se Mgr. Filipský aktivně účastnil jako první autor posterů, resp. spoluautor přednášky, presentovaných na 62. Farmakologických dnech, Košice (25. –27. 6. 2012).

V r. 2012 se stal Mgr. Filipský řešitelem grantu GA UK 605712 „Katecholaminové poškození kardiovaskulárního systému a jeho ovlivnění chelátory železa“ s celkovou dobou řešení 3 roky.

Nad rámec doktorského studia se Mgr. Filipský podílel na výuce vybraných seminářů z povinného předmětu farmakologie u studentů farmacie a vypracoval oponentské posudky pro odborný časopis s IF - *Human and Experimental Toxicology*.

Ve **čtvrtém roce** (2012-2013) studia strávil Mgr. Filipský v rámci programu Erasmus 5 měsíců (od 26. 09. 2012 do 25. 2. 2013) v Laboratory of Physiology, Department of Sciences, University of Rome Roma Tre, pod odborným vedením doc. fyziologie S. Incerpi. Mgr. Filipský testoval biologickou aktivitu různých syntetických a přírodních antioxidantů na dvou různých buněčných liniích. Kromě schopnosti testovaných látek zhášet reaktivní formy kyslíku byly testovány cytotoxicita a buněčná proliferace. Výsledky těchto studií jsou částí článku, který byl publikován v časopisu PLOS ONE (IF = 4,092) v dubnu tohoto roku. Závěrem posudku doc. Incerpi konstatuje, že Mgr. Filipský je jedním z nejlepším studentů, který kdy navštívil její laboratoř a pokud by to bylo možné, byla by ráda, kdyby pobyt byl delší.

Po svém návratu se Mgr. Filipský věnoval následujícím oblastem experimentální činnosti:

1) Stanovení chelatačních vlastností flavonoidů pomocí UV-Vis spektrofotometrie
2) Stanovení antiagregačních vlastností flavonoidů – stanovení inhibice COX-1 a agregometrie
3) *In vivo* - stanovení oxidačního stresu prostřednictvím 8-isoprostanu jako markeru po podání rutinu v modelu AIM

Doktorand je prvním autorem článku v impaktovaném časopise *Biorganic Chemistry* (IF = 1,211). Kromě výše zmíněných publikací je doktorand spoluautorem článků v impaktovaných časopisech *Journal of Inorganic Biochemistry* (IF = 3,354) a *Biomedical*

Papers (IF 0,702). Dále je hlavní autorem, resp. spoluautorem 3 posterových sdělení prezentovaných na 5th International FESTEM Symposium on Trace Elements and Minerals (Avignon, 22.–24. května 2013) a spoluautorem 2 přednášek přednesených na 3. Postgraduální a 1. Postdoktorandské vědecké konferenci Farmaceutické fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Hradec Králové, 29.–30. ledna 2013.

Od 1. 5. 2013 nastoupil Mgr. Filipský na místo asistenta na Katedře farmakologie a toxikologie s polovičním úvazkem.

V posledním roce studia Mgr. Tomáš Filipský vypracoval disertační práci s názvem „*Výzkum látek s potenciálem chelatovat železo a jejich případné využití v terapii akutního infarktu myokardu*“. Jedná se o komentovaný soubor sedmi originálních prací uveřejněných v letech 2010-2013 vždy v časopisech s impact faktorem (0,702-3,787, souhrnný impact faktor těchto publikací je 16,397) a vztahujících se k tématu disertační práce. U tří komentovaných prací je doktorand prvním autorem. Autor rovněž uvedl svůj podíl na těchto publikacích, které jsou dílem kolektivu.

Výsledky předložené v disertační práci Mgr. Tomáše Filipského svědčí pro schopnost samostatného vědeckého bádání, což jednoznačně dokumentuje kvalita i kvantita publikační aktivity. Dosažené výsledky byly, jak je uvedeno výše, zveřejněny v renomovaných časopisech s vysokým impact faktorem. Ke dni 13. 8. 2013 dosáhnul počet citací (bez autocitací) hodnotu 49 (WoS).

Jednoznačně proto 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.

…….

Prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.

školitel