

OPONENTSKÝ POSUDEK

Autor práce: Mgr. Tomáš Filipský

Název práce: Výzkum látek s potenciálem chelátovat železo a jejich případné užití v terapii akutního infarktu myokardu

Druh práce: doktorská disertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.

Konzultant: PharmDr. Přemysl Mladěnka, PhD.

Pracoviště: Katedra farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Studijní program: Farmakologie a toxikologie

Předkládaná disertační práce je koncipována jako komentovaný soubor sedmi původních prací publikovaných v domácích (1) a zahraničních (6) časopisech s IF. Cíle práce jsou shrnuty na konci úvodu, po kterém následuje cca. 20 stran teoretického úvodu; výsledkovou část tvoří výše zmíněné publikace, které jsou opatřeny stručným komentářem a dosažené výsledky jsou shrnuty v závěru o rozsahu cca. 4 strany. Všechny komentované publikace se vztahují k tématu disertace, přičemž u tří z nich je kandidát hlavním autorem, což opodstatňuje zvolenou formu disertační práce. Z formálního hlediska je pak důležité, že se předkladatel jasně vyjádřil k autorskému podílu u všech komentovaných publikací, takže čtenář snadno zjistí autorův přínos i u prací, kde není hlavním autorem. Jazykovou úroveň textu lze označit jako velmi dobrou.

Předkládané práce prošly nezávislým recenzním řízením v impaktovaných časopisech, a proto zde nelze očekávat významnější nedostatky. Z hlediska ucelenosti komentovaného souboru by patrně bylo optimální, kdyby bylo vybráno několik látek k hodnocení *in vitro* (pro své chelatační a anti-/pro-oxidační účinky) a zároveň také *in vivo* na modelu isoprenalinového poškození myokardu. Takový postup by umožnil hlubší analýzu vztahu uvedených vlastností k ochraně myokardu před isoprenalinovou kardiotoxicitou. Tyto studie však jsou časově náročnější a v současnosti patrně probíhají. V komentářích k publikovaným výsledkům bych pak ocenil kritičtější analýzu, která by více reflektovala zařazení prací do jednoho komentovaného celku a také možný posun v dostupných informacích od publikování práce k současnému stavu.

K práci bych pak měl následující dotazy a připomínky, které jsou míněny zejména jako podklady a náměty k odborné diskusi:

1. Souhlasím s autorem, že akutní podání vysoké dávky isoprenalinu vede k poškození myokardu, které je v mnoha ohledech podobné akutnímu infarktu myokardu (AIM), a to včetně řady podílejících se mechanismů. Také je pravda, že tento model bývá užíván pro screening látek s možným kardioprotektivním potenciálem u AIM. Na druhou stranu patogeneze AIM a isoprenalinem navozeného poškození myokardu evidentně není shodná, a proto může být i interpretace řady dosažených výsledků směrem k AIM složitější. Například autor právem poukazuje na význam reperfuční fáze ischemicko-reperfučního poškození myokardu, neboť právě

zde dochází k významné produkci kyslíkových radikálů za katalytické účasti iontů železa. Nicméně tento aspekt nelze očekávat od isoprenalinového poškození myokardu, neboť zde k reperfuzi nedochází. Naopak na kardiotoxicitě velmi vysokých dávek isoprenalinu se zřejmě nezanedbatelnou měrou podílí i přímá prooxidační aktivita podaného léčiva a jeho metabolitů, což se stejnou měrou nemůže uplatnit u AIM. Tato poznámka nesnižuje význam dosažených výsledků, pouze poukazuje na fakt, že jejich aplikovatelnost do oblasti AIM vyžaduje další studium.

2. S tématem práce souvisí i nedávno zveřejněné výsledky randomizované kontrolované studie TACT (sponzor NIH), která hodnotila potenciálně kardioprotektivní účinky infuze EDTA u pacientů s recentně prodělaným AIM (Lamas et al. JAMA. 2013;309(12):1241-1250). Tato práce vzbudila živou odbornou debatu, a proto by mě zajímal i názor kandidáta.
3. Název práce č. 5 „*Common biomarkers of oxidative stress do not reflect the cardiovascular dysfunction*“ by mohl evokovat obecnější charakter výzkumu, nicméně konkrétně se týká pouze isoprenalinového poškození myokardu. U těchto výsledků by mě zajímalo, proč měla většina sledovaných markerů exponenciální (a ne lineární) vztah k parametrům kardiotoxicity?
4. K práci č. 7 - odstup podání dexrazoxanu a isoprenalinu (5 min) se zdá velmi krátký s ohledem na metabolismus/farmakokinetiku dexrazoxanu a časný nástup isoprenalinové kardiotoxicity. Potenciál tohoto léčiva k ochraně myokardu za uvedeného patologického stavu tak zůstává poměrně nejasný. Snížení koncentrací vápníku v myokardu po podání dexrazoxanu nedosáhlo statistické signifikance, proto lze o jeho významu pouze spekulovat. Perzistující snížení kontraktility zdravých zvířat i v době po vyloučení dexrazoxanu z organismu je velmi překvapivé a je s podivem, že by se tento účinek neprojevil při kardioprotekci u pacientů s antracykliny navozenou kontraktilní dysfunkcí.
5. Disertační práce je zakončena tvrzením, že série *in vitro* experimentů může u chelátorů železa alespoň částečně predikovat jejich pozitivní i negativní vliv na isoprenalinový model AIM. Mohl by autor tuto důležitou část konkretizovat?

Závěrem lze shrnout, že Mgr. Filipický v průběhu svého doktorského studia dosáhl řady zajímavých výsledků, které již prošly nezávislým recenzním řízením a byly publikovány v sedmi časopisech s významným IF (z toho je Mgr. Filipický 3x hlavním autorem). Z těchto údajů je také zjevné, že autor výrazně převyšuje publikační požadavky kladené na studenty doktorských studijních programů. Předloženou práci proto plně doporučuji k obhajobě jako jeden z podkladů pro udělení titulu Ph.D.

V Hradci Králové dne 12. 8. 2013

Doc. PharmDr. Martin Štěrba, Ph.D.
Ústav farmakologie
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Univerzita Karlova v Praze
Tel. 495816312