



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

---

## OPONENTSKÝ POSUDEK

Disertační práce Mgr. Michala Říhy

„Screening nových látek chelatujících železo/měď – *in vivo* a *in vitro* studie“.

Předkládaná disertační práce je řešena jako soubor 7 prací publikovaných v recenzovaných časopisech s impakt faktorem společně s příloženými dodatky. Zahrnuje 182 stran textu, v seznamu literatury je uvedeno 232 citací.

Cíle práce jsou rozděleny do několika etap řešení, zaměřených na screening látek chelatujících přechodné kovy železo a měď a studium vlastností těchto látek v *in vitro* a *in vivo* experimentech. Práce je rovněž zaměřena na vyvinutí *in vitro* metody pro screening chelatace a redukce iontů mědi a dále na vyvinutí *in vitro* metody pro stanovení stechiometrie komplexu chelátorů s ionty železa. Jsou zde také testovány chelatační účinky vybraných látek syntetického původu, ale i přírodního původu, zejména flavonoidů a kumarinů. V neposlední řadě jsou zde na *in vivo* modelu izoprenalinové kardiotoxicity studovány účinky premedikace látkami s potenciálem chelatovat či redukovat železo.

V teoretické části práce se Mgr. Říha zabývá vysvětlením úlohy a kinetiky železa a mědi v lidském organismu, jejich vzájemnou interakcí a zejména stavy spojenými s poruchou jejich homeostázy a metabolismu, které mohou vést k Wilsonově chorobě, vzniku neurogenerativních, kardiovaskulárních a nádorových onemocnění či *diabetes melitus*. Je zde také vysvětlen mechanismus chelatace a charakterizovány klinicky používané chelátory železa a mědi i látky s chelatačním potenciálem.

V kapitole věnované souhrnnému komentáři k publikacím zahrnutým do disertační práce autor shrnuje a diskutuje výsledky všech provedených studií, jsou zde uvedeny trendy, které dosažené výsledky podporují.

K vyřešení shora uvedených cílů zvolil Mgr. Říha přístupy, které umožnily získat potřebné údaje k pochopení a vysvětlení role zejména přírodních látek s chelatačním potenciálem. Z dílčích cílů vyplývá náročnost teoretická i experimentální. Oceňuji také techniky, které ve spojení s detekčními metodami vedly k řadě poznatků. Získané výsledky mají svou hodnotu a poskytují solidní základ k dalším studiím zaměřeným na studovanou problematiku, což se projevilo např. i v kritice článku týkající se kardioprotektivního účinku premedikace kvercetinem, která byla publikována v časopise *Molecules*.

Výsledky práce byly zpracovány v závěry, které rozšiřují poznání nejen v oblasti farmakologie, ale také v oblasti přírodních látek a mohou značně ovlivnit směřování dalšího výzkumu v této oblasti.

Po formální stránce má dizertační práce dobrou vědeckou úroveň, bez závažnějších obsahových chyb. Je psána věcně a precizně. Je zpracována na vysoké úrovni a svědčí o vynikajícím přehledu autora a jeho dobré orientaci v dané problematice.

K disertační práci nemám významné připomínky. Jen doporučuji upřesnění citace č. 1 v použité literatuře.

V rámci diskuse prosím o zodpovězení následujících dotazů:

1. Proč v experimentech prezentovaných v článku „In vitro evaluation of copper – chelating properties of flavonoids“, nebyly testovány také izoflavonoidy.
2. Jak si vysvětlujete, že cukr v pozici 7 u flavanonů a flavonů snižoval či redukoval chelatační potenciál mědi a naopak cukr v pozici 7 byl výhodnější než methoxyskupina v této pozici (str. 84).
3. U kterých rostlin se nacházejí kumariny s 6,7 a 7, 8 dihydroxysubstitucí.

Disertační práce doktoranda Mgr. Michala Říhy splnila vytyčené cíle a přinesla nové poznatky. Předložená práce splňuje všechny požadavky kladené na tento druh prací a doporučuji ji k obhajobě.

V Hradci Králové 12.6.2015

Doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.