

Oponentský posudek dizertační práce „Studium nitrobuněčných signálních molekul oxidu uhelnatého a oxidu dusnatého v hepatocytech v souvislosti s hepatotoxickými a hepatoprotektivními účinky vybraných látek“ PharmDr. Dalibora Černého

Předložená dizertační práce „Studium nitrobuněčných signálních molekul oxidu uhelnatého a oxidu dusnatého v hepatocytech v souvislosti s hepatotoxickými a hepatoprotektivními účinky vybraných látek“ PharmDr. Dalibora Černého je výsledkem jeho postgraduálního doktorského studia biomedicíny v oboru farmakologie a toxikologie. Školitelem byl prof. Dr. Hassan Farghali, DrSc. Dizertace byla vypracována ve Farmakologickém ústavu I. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Dizertace má 117 stran textu v češtině plus kopie 4 publikací s IF (1,6-3,9) z let 2009-2011, které jsou podkladem dizertace a kde je dr. D. Černý 2x uveden jako první autor a 2x jako druhý autor to vše dohromady ve vázané formě v 1 svazku. Vlastní 117 stránkový text dizertace zahrnuje abstrakt v češtině a angličtině (2 stránky), poděkování a prohlášení o samostatném vypracování této dizertace, rozsáhlý přehled použitých zkratk (5 stránek), seznam vlastních publikací (3 stránky), zajímavě napsaný literární přehled (27 stránek) o oxidu uhelnatém a oxidu dusnatém jako intracelulárních plynných signálních molekulách, markerech hepatocelulárních funkcí a antioxidační kapacity, cíle a hypotézy disertace (1 stránka), materiál a metody (15 stran), výsledky (30 stran), diskusi (13 stran), shrnutí a závěry (2 strany), souhrn v češtině a angličtině (2 strany), seznam použité literatury (181 citací). Autoreferát (téže) disertační práce jsou v češtině s anglickým souhrnem, má 33 stránek a osnovu v souladu s řádem doktorského studijního programu v biomedicíně.

Téma této disertační práce je aktuální, protože je zaměřena na prohloubení poznání hepatoprotektivních účinků resveratrolu a kurkuminu, úlohy intracelulárních plynných signálních molekul oxidu uhelnatého a oxidu dusnatého, jejich syntéz a vztahu mezi nimi v poškození hepatocytů, což má význam pro hledání nových možností farmakoterapie poškození jater a pro poznání mechanismů hepatotoxicity.

Předložená dizertace má jasné cíle, hypotézu, a co bych rád ocenil, je metodicky bohatá, náročná, moderní, různorodá (metody biochemické, molekulárně biologické, imunohistologické, izolované orgány, experimenty na celých zvířatech – experimentální terapie). Dizertant tak měl možnost se výborně vzdělat a získat dovednosti, a to nejen na svém hlavním pracovišti (Farmakologickém ústavu I. LF UK), ale i na dalších pracovištích I. LF UK (Ústav biologie a lékařské genetiky, Hepatologické laboratoře VFN a Ústavu

embryologie a histologie). Navíc dizertace je pečlivě napsaná s bohatou dokumentací (jedinou chybu jsem našel v opakování str. 11).

Cíle dizertace byly splněny za rigorózních podmínek vědeckého experimentu.

Byly získány originální výsledky prokazující biochemicky i histologicky cytoprotektivní účinek resveratrolu a kurkuminu i jejich komplexní vliv na aktivitu systému inducibilní formy syntázy oxidu dusnatého (iNOS) i inducibilní formy hemoxigenázy (HO-1). Obě látky také snížily intenzitu lipoperoxidace.


K předložené dizertaci mám následující připomínky/otázky:

1. Resveratrol i kurkumin zatím nemají statut registrovaných léčiv, používají se jako potravní doplňky, v potravinářství. O příznivých účincích např. resveratrolu ve víně se vedly dlouhé diskuse. Postrádal jsem v úvodu nebo v diskusi podrobnější zhodnocení jejich farmakologických účinků, především jejich hepatoprotektivních účinků studovaných jinde, zejména z hlediska medicíny založené na důkazech (EBM).
2. Hepatoprotektivní a další příznivé účinky resveratrolu i kurkuminu byly v této dizertaci prokázány. Co by to mohlo znamenat z hlediska případného klinického zkoušení jejich hepatoprotektivního účinku u člověka? Např. jaké dávky by měly být použity u člověka, jak reálné by bylo jejich získání (v tom množství), jaká by byla jejich snášenlivost? S tím souvisí třetí dotaz:
3. Jaké jsou (by asi byly) prahové hepatoprotektivní dávky resveratrolu, kurkuminu v použitých toxicitních modelech? Byla v tomto směru aspoň orientačně zjišťována závislost účinku na dávce?
4. Existuje paracetamolový hepatotoxicitní model na izolovaných hepatocytech?

Dizertace obsahuje originální výsledky, které autor dizertace publikoval jako původní práce v plném znění ve vědeckých časopisech s IF a které tedy prošly recenzním řízením.

Závěrem mohu konstatovat, že předložená dizertace splňuje požadavky řádu doktorského studijního programu v biomedicíně, tj. je uceleným vědeckým pojednáním se zajímavými a metodicky kvalitně získanými vlastními původními výsledky. Disertační práce prokazuje předpoklady PharmDr. D. Černého k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Praze, 30. srpna 2012


Prof. MUDr. Miloslav Kršiak, Dr.Sc.
Ústav farmakologie 3. LF UK v Praze