

## Oponentský posudek

doktorské disertační práce Mgr. Jiřího Handla

### **ANALÝZA NEFROTOXICKÉHO PŮSOBENÍ LÁTEK *IN VITRO***

Oponovaná disertace byla vypracována na Fakultě chemicko-technologické Univerzity Pardubice jako kvalifikační práce k získání titulu PhD. Doktorská disertační práce má formu uceleného spisu a je věnována analýze nefrotoxického působení látek *in vitro* na modelu buněčné linie HK-2. Tento model imortalizovaných lidských proximálních tubulárních buněk je v experimentech zaměřených na studium a charakterizaci nefrotoxicity velmi vhodný a je k těmto účelům často využíván. Protože deklarovaným cílem práce bylo zavedení a optimalizace kultivování buněk HK-2 a pomocí bioanalytických a biochemických metod pomocí této buněčné linie charakterizovat neurotoxické působení kadmia jako jediné nefrotoxicky účinné látky, je název doktorské disertace poněkud zavádějící. Disertace neprovádí analýzu nefrotoxického působení látek, nýbrž látky – chloridu kadmatého.

Nicméně, cíle práce byly vypracováním doktorské disertace naplněny v plném rozsahu. Práce splnila, co si předsevzala. Zaměření práce na nefrotoxicitu kadmia je velmi aktuální, protože nadměrný příjem kadmia se zdaleka netýká jen lidí žijících v rozvojových zemích. Mezi země, jejíž obyvatelé jsou ohroženi nadměrným příjmem tohoto těžkého kovu, patří i Česká republika. Nejohroženější skupinou obyvatelstva jsou děti ve věku 4 až 6 let. Kadmium je kumulativní jed poškozující funkci ledvin a nervového systému a je to také prokázaný lidský karcinogen. V zavedení modelu buněčné linie HK-2 a v získání nových výsledků o nefrotoxicitě kadmia vidím aktuálnost řešeného tématu. Práce přispívá k pochopení mechanismů nefrotoxického účinku kadmia. Splnění cílů je doloženo také dvěma publikacemi, které byly zveřejněny v časopise *Physiological Research* s IF = 1,701 a jejichž kopie jsou součástí doktorské disertace (Příloha 14 a 15).

Ke splnění vytčených cílů byla zavedena a optimalizována kultivace HK-2 buněk za různých kultivačních podmínek a nefrotoxicita kadmia byla blíže studována za použití řady bioanalytických a biochemických metod. V práci jsou také zmíněny způsoby monitorování a analýzy toxického působení kadmia se zaměřením na stanovení buněčné viability a míry oxidačního stresu. Použité metody jsou řádně dokumentovány, jejich použití je vzhledem k cílům vhodně zvoleno a popis provedené práce umožňuje reprodukovatelnost. Získané výsledky lze považovat za validní.

Hlavní přínos práce vidím v získání nových vědeckých poznatků o toxicitě kadmia, z nichž část prošla oponentním řízením časopisu *Physiological Research*, indexovaného v *Journal Citation Reports*. Doktorand prokázal schopnost formulovat

vědecký problém, plánovat, provést a vyhodnotit vhodně navržené experimenty v účelném uspořádání a získat konkrétních výstupy, které byl schopen kriticky interpretovat a z výsledků vyvodit odpovídající závěry. Práci byl pak schopen shrnout do srozumitelně psaného a logicky provázaného odborného sdělení. Výsledkem je přehledně členěna a srozumitelně napsaná práce, jejíž kapitoly jsou dobře logicky provázány. Dokumentace je na dobré úrovni.

Mám na disertanta dvě otázky:

- 1) Co říkáte tomu, že hodnota tolerovatelného týdenního příjmu (TWI) pro kadmium, navržená Evropským úřadem pro bezpečnost potravin v roce 2009 (2,5 µg/kg) a z něj vycházející limity pro potraviny a potravinářské suroviny jsou tak nízké, že celá řada producentů potravin, zejména kakaa, není schopna je dodržet a nemůže tak své produkty dodávat do zemí EU.
- 2) Jsou nějaké rozdíly v nefrotoxicitě kadmia a olova?

*Závěr: Oponovaná doktorská disertační práce Mgr. Jiřího Handla splňuje v plném rozsahu požadavky kladené na doktorskou disertaci zákonem č. 111/1998 Sb. o vysokých školách v platném znění. Dokládá schopnost autora úspěšně řešit složité vědecké problémy, využívat k tomu nejmodernější metody a přístupy a výsledky vhodnou formou prezentovat. Má nejen hodnotu jako kvalifikační spis, ale má i značný vědecký přínos. Doporučuji proto ve smyslu § 47 uvedeného zákona tuto práci přijmout jako podklad k dalšímu řízení k získání titulu PhD.*

Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc.

Katedra radiologie, toxikologie a ochrany obyvatelstva,

Zdravotně sociální fakulta

Jihočeské univerzity

v Českých Budějovicích

V Hradci Králové, 6. 9. 2020