

## **Posudek dizertační práce MVDr. Zuzany Honetschlägerové**

### **„Úloha epoxyeikosatrienových kyselin v regulaci krevního tlaku a renálních funkcí u experimentálních modelů hypertenze“**

Předložená disertační práce má 97 stran textu, je členěna standardním způsobem. Část věnovaná teoretickému základu podává ucelený přehled řešené problematiky. Na jasně stanovené hypotézy a cíle dizertační práce navazuje experimentální část rozdělená do tří studií. Podrobně jsou popsány jednotlivé protokoly a užitá metodiky, výsledky prezentované v textu jsou doplněny tabulkami a grafy. Práce je jako celek napsána velmi přehledně a zakončena souhrnnou diskuzí a závěry.

Dizertační práce je zaměřena na úlohu epoxyeikosatrienových kyselin (EETs) v regulaci krevního tlaku. Nabízí komplexní pohled na změny v systémovém a renálním řečišti na modelu ANG II – dependentní formy hypertenze. Využití transgenních potkanů s možností regulovat expresi daného genu a navodit tak požadovaný stupeň hypertenze s následným náročným měřením funkčních změn přímo na živém organismu ukazuje stále nezastupitelnou roli experimentů této kategorie.

V první části experimentů autorka prokázala pozitivní vliv EETs na zmírnění maligní hypertenze a zlepšení renálních funkcí. Navazující část je věnována mechanismům působení EETs a jejich protektivnímu účinku na ledviny a srdce. Ve třetí části je řešena problematika interakce EETs a NO. Práce přináší nové poznatky z oblasti mechanismů regulace krevního tlaku, které mohou být podkladem pro hledání dalších terapeutických postupů.

#### **Připomínky:**

Výsledky jsou vhodně dokumentovány grafy, ale vzhledem k velkému počtu porovnávaných skupin mohly být některé grafy i popisky větší.

Drobné chyby v grafech (v grafu č. 12 D je chybná barva sloupce indukovaných zvířat, v grafu č. 14 A,B,C,D zřejmě v důsledku překladu z původního anglického textu zůstal popisek skupiny „RAS blokáda“).

Dotazy:

1) Jakou roli v regulaci natriurézy u modelu ANG II dependentní hypertenze hraje ANP? Existuje souvislost mezi produkcí EETs a ANP?

2) EETs mají pro své vazodilatační účinky významný reno- a kardio-protektivní vliv. V jiných tkáních, např. plicním řečišti však mohou působit vazokonstrikčně. Pozorovali jste u zvířat nějaké nežádoucí účinky podávání blokátoru sEH, event. jsou nějaké popsány v literatuře?

3) Pro zvýšení biologické dostupnosti EETs jste použili blokátor sEH. Existují a používají se též EETs analoga? Je jejich využití pouze na úrovni experimentální nebo se již testují i u lidí?

Závěr:

Práce MVDr. Honetschlägerové vychází z renomovaného školitelského pracoviště s mezinárodní spoluprací. Výsledky prezentované v předkládané práci jsou součástí 4 původních impaktovaných prací (ve třech je paní doktorka jako první autor) a prošly již náročným recenzním řízením. Autorka prokázala své znalosti v dané problematice, zvládnutí řady velmi náročných metodických postupů a schopnost samostatné vědecké práce.

Na základě výše uvedených skutečností doporučuji, aby byl po úspěšné obhajobě MVDr. Zuzaně Honetschlägerové udělen titul Ph.D.

V Praze 23.8.2018

doc. MUDr. Hana Maxová Ph.D.