



UNIVERZITA KARLOVA
Farmaceutická fakulta
v Hradci Králové

POSUDEK OPONENTA DISERTAČNÍ PRÁCE

Název disertační práce : **Nové aspekty funkce a regulace pregnanového X receptoru**

Jméno doktoranda: **Mgr. Lucie Hyršová**

Jméno oponentky: **Prof. RNDr. Lenka Skálová, Ph.D.**

Předkládaná disertační práce Mgr. Lucie Hyršové přináší nové poznatky o funkci a regulaci pregnanového X receptoru (PXR), významného nukleárního receptoru a xenosensory. PXR je jeden z nejdůležitějších regulátorů exprese enzymů metabolizujících xenobiotika a jeho prostřednictvím může docházet k závažnému snížení účinnosti léčiv, k nežádoucím účinkům léčiv a jiných xenobiotik, i k zásahu do metabolických drah endogenních látek. Proto studium funkce PXR a molekulárních mechanismů jeho regulace je vysoce aktuální a nové poznatky velmi žádoucí.

V teoretické části své disertační práce doktorandka seznamuje čtenáře s nukleárními receptory, zvláště pak s PXR a konstitutivním androstanovým receptorem. Rovněž jsou zde stručně představeny lékové přenašeče a detailněji je pak popsán přenašeč organických kationů (OCT1) a jeho význam v metabolismu léčiv. V teoretické části doktorandka využila více než 160 citací, což svědčí o její svědomité literární rešerši.

Cíle disertační práce jsou jasně a přehledně formulované ve čtvrté kapitole. K dosažení cílů doktorandka zvolila širokou škálu metod i několik experimentálních modelů. Vysoká metodická úroveň experimentální práce pak byla zárukou pro získání hodnotných výsledků. Tyto výsledky jsou v disertační práci přehledně zpracovány, komentovány a následně uvážlivě diskutovány. Celá disertační práce je psaná velmi čtivě, výstižně a pečlivě.

Výsledky, které jsou obsaženy v disertační práci, se staly součástí 3 původních vědeckých článků a jednoho přehledného článku publikovaných ve velmi kvalitních zahraničních časopisech (s celkovým impakt faktorem cca 16). Na třech těchto publikacích je Mgr. Hyršová první autorkou. To značně usnadňuje práci oponenta disertační práce, neboť experimenty a výsledky doktorandky již prošly náročným recenzním řízením. Navíc je Mgr. Hyršová spoluautorkou dalších 6 kvalitních publikací, které nebyly zařazeny do její disertační práce. Tato skutečnost svědčí o mimořádných kvalitách doktorandky i celého vědeckého týmu.

Předkládaná práce splnila zadané cíle a požadavky kladené na disertační práci. Doktorandka svojí prací přinesla nové informace, které rozšiřují vědecké poznání a jsou podnětem pro další vědeckou práci v dané oblasti.

K práci mám následující připomínky a dotazy:

- Bylo by dobré se vyhnout veškerým anglikanismům (např. down-regulace, splicing...)
- V práci jsem postrádala kapitolu „Závěry“, kde by byly stručně shrnuty výsledky v bodech odpovídajících cílům
- Jakým ligandem je aktivován PXR při regulaci exprese klíčových enzymů glukoneogeneze a syntézy cholesterolu?
- Je exprese PXR a CAR regulována epigeneticky?

Závěr:

Předložená disertační práce a publikační aktivita Mgr. Lucie Hyřové mě opravňují k prohlášení, že doktorandka prokázala schopnost samostatné tvořivé vědecké práce. Proto doporučuji, aby jí po úspěšné obhajobě disertační práce byl udělen titul Ph.D.

V Hradci Králové 13.11.2018

Prof. RNDr. Lenka Skálová, Ph.D.
Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta,
Katedra biochemických věd