

## OPONENTSKÝ POSUDEK NA DISERTAČNÍ PRÁCI

**Autorka práce:** Mgr. Lucie Hyršová

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

**Oponent:** prof. RNDr. Jan Vondráček, Ph.D., Biofyzikální ústav AV ČR, Brno

Předložená disertační práce představuje komentovaný soubor tří prací, kde je Mgr. Hyršová první autorkou (z toho 1 přehledový článek) a další práce, kde je druhou autorkou. Práce je vhodně členěna na shrnutí teoretických předpokladů a současného stavu poznání, ze kterých autorka vycházela, stručné shrnutí a diskusi výsledků. Vlastní výsledky jsou prezentovány formou publikovaných článků/rukopisu (včetně použité metodiky). Úvodní teoretická část se mi jeví jako dobře připravená, stručně a konzistentně nastiňuje hlavní problémy studované v rámci dizertační práce. Z formálního hlediska je předložená disertační práce velmi dobře zpracována, jen s minimem drobných chyb a nepřesností. Jednotlivé kapitoly odkazují vesměs na recentní literární zdroje. Tabulky a obrázky jsou výstižné a ilustrativní. Lze ocenit, že práce se neutápí v detailech, naopak žádná část není povrchní a seznamuje čtenáře s dostatečným množstvím informací potřebných pro orientaci v problematice.

Samotnou náplní práce je netradiční pohled na pregnanový X receptor (PXR) a mechanismy regulace exprese transportéru OCT-1. Vedle přehledového článku na téma exprese OCT1, jsou součástí disertace tři experimentální práce. V první publikaci studovala autorka potlačení exprese transportéru OCT1 v jaterních modelech. Ve druhé práci sledovala interakce stilbenoidních látek s PXR receptorem. Ve třetí práci se zabývala hypotézou, že metabolity endogenních žlučových kyselin by mohly být ligandy PXR. Výsledky těchto prací jsou originální a přinášejí nové pohledy na funkce PXR.

Po metodické stránce autorka v pracích použila standartní buněčné a molekulárně biologické metody (vč. RT-PCR, Western blotting, luciferázové testy, enzymatické testy atd.). Spektrum použitých metod svědčí o velkém rozsahu experimentálních dovedností doktorandky. Diskuse v publikacích, i závěrečná diskuse v samotné práci, potvrzují dobrý rozhled a orientaci autorky v problematice regulace biotransformačních enzymů a transportérů. Všechny prezentované práce vyšly v kvalitních zahraničních časopisech.

## Konkrétní připomínky k experimentální části:

V rámci výsledků a diskuse jsou zde vesměs prezentovány výsledky, které již prošly oponentním řízením v průběhu publikačního procesu. Nicméně z prezentovaných dat vyplývají některé otázky, které by mohly být diskutovány v rámci obhajoby předložené dizertační práce:

1. Může autorka porovnat funkce PXR a receptoru pro aromatické uhlovodíky (Ah receptoru), jiného významného regulátora biotransformačních enzymů, z pohledu regulace metabolismu i další buněčných funkcí? Je zde překryv na úrovni společných ligandů či funkcí? Doplňují se tyto xenoreceptory při regulaci detoxifikačních enzymů?
2. Jaké jsou známé endogenní ligandy PXR a jaká je jejich předpokládaná funkce s ohledem na aktivaci PXR receptoru?
3. Jaká je úloha PXR v regulaci zánětu a jak se liší od působení aktivovaného Ah receptoru?
4. V rámci práce zaměřené na regulaci exprese transportéru OCT1 autorka popisuje mechanismus spočívající v kompetici PXR a HNF4a o koaktivátor SRC-1. Existují další podobné příklady regulace genové exprese v případě jiných jaderných receptorů?

Závěrem konstatuji, že předložená disertační práce představuje, po obsahové i formální stránce, kvalitní výstup postgraduálního studia. Autorka prokázala své tvůrčí schopnosti a předložená práce splňuje požadavky v oboru Farmakologie a toxikologie. Proto doporučuji, aby byla práce přijata k obhajobě a dalšímu řízení. Rovněž doporučuji, aby byl Mgr. Lucii Hyršové po úspěšné obhajobě práce přiznán vědecký titul Ph.D.

V Brně dne 21. 11. 2018

prof. RNDr. Jan Vondráček, Ph.D.  
Biofyzikální ústav AV ČR, v.v.i.  
Královopolská 135  
612 65 Brno