

OPONENTSKÝ POSUDEK

Autor práce: Mgr. Matěj Vicen

Název práce: Membránový endoglin a jeho úloha v patogeneze endotelové dysfunkce v podmínkách *in vitro*

Druh práce: doktorská disertační práce

Školitel: prof. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D.

Pracoviště: Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Studijní program: Farmacie

Obor: Farmakologie a toxikologie

Předkládaná disertační práce je psána ve slovenském jazyce jako komentovaný soubor 3 původních prací publikovaných v časopisech s IF.

V teoretické části se autor věnuje úloze endotelu za fyziologických a patologických podmínek. V tomto kontextu jsou shrnuty také poznatky o úloze endoglinu, regulace jeho exprese a účincích oxysterolů.

Výsledková část je tvořena již zmíněnými 3 publikacemi a komentáři k nim. Autor disertace je zde 1x prvním autorem (*The FASEB Journal* IF 5.4), což je samo o sobě vynikající výsledek, a 2x 3. autor (*Int. J. Mol. Sci.*, IF 4.2 a *Life Sci* IF 3.2). Prvoautorská práce se zaměřuje na roli cholesterolu a oxysterolu na expresi endoglinu *in vitro* a *in vivo*, regulační dráhy těchto dějů a vztah k endotelové dysfunkci. Zbylé 2 práce jsou zaměřeny na i) rozdílnou sekreci a funkci MMP12 při různé aktivaci monocytů ve vztahu k produkci solubilního endoglinu a endotelové dysfunkci *in vitro* a ii) účinek solubilního endoglinu na endotelové buňky *in vitro* se zaměřením na známky endotelové dysfunkce a zánětovou reakci.

Pozitivně hodnotím snahu o souhrnnou diskusi ke všem 3 komentovaným publikacím, neboť se tato témata vzájemně překrývají a doplňují. K velmi dobré publikační aktivitě autora lze dodat, že kromě výše uvedených publikací je také spoluautorem ještě dalších 2 původních prací zveřejněných v časopisech s IF (Q1 a Q2), které nejsou součástí této disertace.

Formální úroveň práce odpovídá požadavkům a charakteru práce. Formální nedostatky jsou ojedinělé (např. chyba tisku obr. 7 na str. 30). Publikované práce prošly náročným recentním recenzním řízením, proto není překvapující, že k nim nemám zásadní výhrady.

K disertační práci nemám zásadní připomínky, pouze dotazy, které jsou míněny spíše jako příspěvek k odborné diskusi k výsledkům práce:

1. V prvoautorské práci byly jako *in vitro* model použity HAEC buňky, zatímco zbylé 2 práce byly provedeny s užitím HUVEC buněk. Jaký byl důvod užití různých buněčných modelů v těchto konkrétních případech? Lze z literatury nebo z Vašich nepublikovaných dat dovodit, jestli by klíčové výsledky dopadly podobně při užití obou buněčných modelů?

2. Signalizační úloha NF- κ B se většinou spojuje post-transkripční regulací. V několika z uvedených prací byla prezentována data o expresi jeho komponent na úrovni mRNA. Jaké mají tyto výsledky v uvedeném kontextu význam? Udává se také, že bazální aktivita NF- κ B signalizace je v normálních buňkách spíše nízká, nicméně výsledky kontrol HUVEC buněk v práci publikované v *Life Sci* ukazují, že tomu za určitých okolností může být jinak. Jaké je vysvětlení?

3. Jaké je vysvětlení rozdílné relaxaci aortálního kroužku u WT a APOE^{-/-}/LDL^{-/-} myši navozené ACh při užití L-NAME (Obr. 2E, Vicen et al. *The FASEB Journal* 2019)?

4. Ve výše uvedené práci jsou užity pouze 2 blízké koncentrace oxysterolu 7K (5 a 10 μ g/mL). Jaké je klinicky relevantní rozpětí koncentrací tohoto oxysterolu? Nebylo by přínosné studovat delší expozice buněk nižším koncentracím oxysterolu?

Závěrem lze shrnout, že Mgr. Vicen v průběhu svého doktorského studia dosáhl řady zajímavých výsledků, které prošly nezávislým recenzním řízením a byly publikovány v kvalitních zahraničních časopisech s IF. Zvláštní pozornost si zasluhují výsledky provautorské práce publikované ve velmi prestižním časopise. Předloženou disertaci proto plně doporučuji k obhajobě jako jeden z podkladů pro udělení titulu Ph.D.

V Hradci Králové dne 25. 8. 2020

Doc. PharmDr. Martin Štěrba, Ph.D.
Ústav farmakologie
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Univerzita Karlova
Tel. 495816312