

Posudek oponenta habilitační práce  
***Vliv polyfenolických látek na vaskulární systém***

Uchazeč: PharmDr. Jana Pourová, Ph.D., Katedra farmakologie a toxikologie,  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova  
Obor: Humánní a veterinární farmakologie  
Oponent: prof. PharmDr. Petr Babula, Ph.D., Fyziologický ústav LF MU a Ústav  
přírodních léčiv FaF MU

Předložená habilitační práce je zaměřena na vliv polyfenolických látek na vaskulární systém, zejména s ohledem na jejich vazoaktivitu. Téma habilitační práce je zajisté velmi zajímavé, vždyť až na výjimky stály obecně látky přírodního původu dlouho stranou zájmu z hlediska jejich možného vazoaktivního působení. Habilitační práce je předložena celkem na 88 stranách, kdy následují ještě neočíslované přílohy v podobě pdf již publikovaných článků se zaměřením k tématu habilitační práce. Habilitační práce je více méně klasického členění, po části teoretické (kapitoly 1 až 5) navazují kapitoly věnované jednotlivým výsledkům a možným výhledům do budoucna (kapitoly 6 až 8). Výsledky jsou prezentovány ve formě přehledných a srozumitelných komentářů k již publikovaným pracím, které jsou přiloženy, jak jsem již konstatoval výše.

Nebudu se zde vyjadřovat k jednotlivým částem teoretické části habilitační práce, dovolím si pouze několik málo poznámek a připomínek. Obsah jednotlivých kapitol teoretické části je zvolen velmi vhodně s ohledem na téma habilitační práce. V kapitole věnované vápenatým iontům by bylo vhodné zmínit fyziologický význam rozdílů jejich extra- a intracelulárních koncentrací, tedy koncentrační gradient využívaný pro pasivní transport na straně jedné a na straně druhé nutnost primárně nebo sekundárně aktivního transportu proti tomuto gradientu. Stejně tak by bylo vhodné význam vápenatých iontů představit v přehledném a obecném schématu typu vazba ligandu na receptor-mobilizace vápenatých iontů a spuštění on mechanismů vedoucí k iniciaci vápník-senzitivních procesů-iniciace off procesů-pokles intracelulární koncentrace vápenatých iontů na „klidovou hodnotu“. V případě zvýšeného smykového tření a proudění krve se aktivuje eNOS mechanismem influxu vápenatých, ale i dalších iontů, což představuje jasné propojení mezi fyzikálním podnětem na straně jedné a vazodilatací na straně druhé. V přehledu vazoaktivních látek by bylo vhodné doplnit další, např. CO nebo H<sub>2</sub>S, jejichž hladiny jsou ovlivňovány rovněž suplementací látkami ze skupiny polyfenolů.

V případě kapitol, které jsou věnovány představení jednotlivých výsledků, je role oponenta poněkud zjednodušená. Všechny výsledky již prošly náročným oponentním řízením, tudíž role oponenta zde spíše formální. Konkrétní připomínky, které jsou spíše návrhy na možnou další experimentální práci, uvádím níže. Dosažené výsledky jsou rovněž vhodně diskutovány a jsou nastíněny i možnosti dalšího výzkumu.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta

Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Česká republika

T: +420 549 49 2910, E: info@med.muni.cz, www.med.muni.cz

Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224

V odpovědi, prosím, uvádějte naše číslo jednací.

K předložené habilitační práci mám následující dotazy:

1. H<sub>2</sub>S jako endogenní mediátor byl identifikován v roce 2008 v experimentech na cévách izolovaných z CSE<sup>-/-</sup> myši, které vykazují hypertenzivní fenotyp. Syntéza H<sub>2</sub>S je v endoteliálních buňkách iniciována influxem vápenatých iontů, resp. komplex Ca<sup>2+</sup>-kalmodulin aktivuje klíčový enzym v syntéze H<sub>2</sub>S, cystathionin  $\gamma$ -lyáza (CSE). Zamýšlela se autorka někdy nad možností podívat se na schopnost přírodních látek modifikovat aktivitu enzymů účastnících se syntézy H<sub>2</sub>S? Tento dotaz kladu již s ohledem na velmi úzkou provázanost mezi NO a H<sub>2</sub>S a jejich biosyntézou.
2. V teoretické části autorka uvádí, že mezi vazoaktivní látky patří rovněž H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Jaký je vztah mezi podávanými flavonoidy, hladinou peroxidu vodíku (a ostatních ROS) v plazmě a reaktivitou cév? Opět mířím k provázanosti mezi jednotlivými gasotransmitery, ale také k redoxním vlastnostem prostředí, které ovlivňuje cévní reaktivitu.
3. Oxid uhelnatý byl rovněž identifikován jako vazoaktivní látka. Jeho syntéza vychází z metabolismu hemu a intermediátů lipidové peroxidace. Uvažovala autorka o experimentech s donory CO (CORMs)?
4. V experimentech byly pozorovány krátkodobé účinky izoflavonů na reaktivitu cév. Tyto krátkodobé účinky jsou negenomické, tedy nevycházející ze změn genové exprese. Zvažovala autorka dlouhodobější experimenty s isoflavony na animálních modelech s analýzou expresních profilů endoteliálních buněk a buněk hladké svaloviny cév?
5. Zvažovala autorka experimenty *in vitro* na vhodných buněčných liniích se zaměřením na jednotlivé signální dráhy a schopnost flavonoidů tyto signální dráhy modifikovat? Daly by se tak studovat i lokální cytoplazmatické změny nejen proteinů účastnících se signálních drah, ale také změny lokálních koncentrací vápenatých iontů a pufračních systémů s regulační funkcí.

Z předložené habilitační práce je zřejmé, že autorka zvládla řadu experimentálních metod a technik. Z habilitační práce je rovněž zřejmé, že autorka je vyzrálou osobností se schopností inovativního přístupu k řešení problematice, se schopností systematické vědecko-výzkumné činnosti i multidisciplinární spolupráce. Výsledky své práce úspěšně prezentovala nejen v časopisech s impaktním faktorem, ale také v dalších recenzovaných časopisech. Závěrem tedy konstatuji, že předložené habilitační práce **plně splňuje nároky kladené na tento typ práce v oboru Humánní a veterinární farmakologie**.

Prof. PharmDr. Petr Babula, Ph.D.  
Fyziologický ústav LF MU a Ústav přírodních léčiv  
FaF MU

V Brně dne 1. května 2021.