



UNIVERZITA KARLOVA  
Farmaceutická fakulta  
v Hradci Králové

OPONENTSKÝ POSUDEK NA DIZERTAČNÍ PRÁCI

**Autor práce:** Mgr. Katarína Tripská

**Název práce:** POSSIBLE CHANGES OF ENDOGLIN EXPRESSION IN ENDOTHELIAL CELLS (Možnosti ovlivnění exprese endoglinu u endotelových buněk)

**Školitel:** Prof. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D.

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

**Vlastní posudek:**

Přiložená dizertační práce Mgr. Kataríny Tripské přináší nové výsledky ve vztahu k expresi endoglinu *in vitro* u primárních lidských endotelových buněk a také změnám plasmatických hladin jeho solubilní formy u pacientů trpících familiární hypercholesterolemií podstupujících LDL-plazmaferézu. Součástí práce je také vysoce kvalitní souhrnný článek k tématu membránového a solubilního endoglinu u metabolického syndromu. Výzkum v této oblasti je velmi žádoucí, protože řada zatím publikovaných výsledků ohledně membránového/solubilního endoglinu je protichůdných.

Z publikačního hlediska má kandidátka na doktorské studium nadprůměrný počet kvalitních publikací. V současné době je autorkou nebo spoluautorkou 7 publikací v časopisech Q1/Q2. Navíc 6 z těchto prací se věnuje tématu endoglinu, takže z mého pohledu by bylo možné je *in extenso* také zařadit mezi publikace zahrnuté do této dizertační práce.

Vlastní práce je psána srozumitelnou angličtinou a má všechny vyžadované části. Opírá se o 3 recenzované práce autorky publikované v časopisech s IF 4,3; 5,1 a 9,2. Teoretický úvod je velmi dobře a přehledně napsaný, čtenář se dozví aktuální informace k endoglinu, jeho úloze v kardiovaskulárním systému a také o vlivu řady léčiv či jiných látek na jeho expresi/hladiny. K této části mám jen spíše drobné formální připomínky:

- Abstrakt – „Regarding the role of membrane Eng, we showed that blockage of Eng expression by TRC105 results in a decrease in hypercholesterolemia- and hyperglycemia-induced Eng expression, followed by inhibition of Eng-mediated signaling and reduced adhesion and transendothelial migration of monocytes.“ – toto vyjádření se mi nezdá do abstraktu nejvhodnější, zejména by mělo být vysvětleno, co to je TRC105 přímo v abstraktu, aby to bylo srozumitelnější, takto to vypadá očekávaně, protože je logické, že inhibice bazální exprese zablokuje expresi a signální kaskádu endoglinu i po jiných signálech normálně zvyšujících expresi.
- Str. 6 – „Rupture of AVMs may result in severe complications, such as internal bleeding, stroke, seizure, migraine, and brain abscess“ – migréna je sice velmi nepříjemná choroba, ale rozhodně menší komplikací arteriovenózních malformací než zbývající velmi závažné komplikace.

- Str. 7/8 – první odstavec na str.8 (pokračující ze str.7) by bylo vhodnější spojit s následujícím odstavcem, protože se jedná o stejný proces
- Str. 24 – „From the available antihypertensive drugs, angiotensin II receptor blockers (ARBs) are most commonly used to affect Eng expression.“ – předpokládám, že je to překlep, tj. autorka myslela, že z klinicky používaných antihypertensiv je u antagonistů receptoru I pro angiotensin II nejvíce výsledků ukazující na snížení exprese endoglinu po jejich podání.

K dizertační práci mám následující dotazy:

- Str.12 – „There are several mechanisms implicated in the development of ED during hypertension. Primarily, endothelial activation in patients with essential hypertension seems to be activated by the cyclooxygenase pathway, resulting in decreased NO availability via oxidative stress production“ - Mohla by kandidátka rozvést, jak je aktivace cyklooxygenasy spojena s sníženou dostupností NO ?
- Str. 17 – Mezi možnými kritérii pro metabolický syndrom je podle Doporučených diagnostických a terapeutických postupů pro všeobecné praktické lékaře ČLS JEP z roku 2019 (citace 144) krevní tlak nad 130/85. To je ale většinou odborných společností považováno za normotenzi. Nezahrnují doporučení jiných společností ohledně diagnostiky metabolického syndromu spíše hypertenzní hodnoty?
- str.34 – Není tvrzení „Taken together, these results suggest that Eng plays a crucial role in the development of endothelial dysfunction under hyperglycemic and hypercholesterolemic conditions, which makes Eng and its interactions attractive pharmacological targets in pathologies associated with elevated glucose and cholesterol levels.“ poněkud předčasně, speciálně, když úloha endoglinu v kardiovaskulárních onemocněních není jednoznačná. Autorka toto navíc diskutuje v následujícím odstavci.
- V publikaci ve *Front Med* byla jako hyperglykémie použita velmi vysoká koncentrace glukosy 45 mM, mají nižší a patofyziologicky reálnější koncentrace glukosy také nějaký vliv na endoglin a/nebo jeho signální kaskádu?
- Léčba pacientů s familiární hypercholesterolémií se v posledních letech výrazně zlepšila zavedením monoklonálních protilátek proti proproteinové konvertáze subtilizin/kexin typu 9 (PCSK9). V práci v *Orphanet J Rare Dis* uvádíte, že jimi bylo léčeno 50% pacientů, i když relativně krátkou dobu v rámci této dlouhodobé studie. Zkoušeli jste porovnat, zda tito pacienti měli výraznější pokles solubilního endoglinu než zbývající pacienti léčení pouze aferézou?

Závěrem shrnuji, že Mgr. Katarína Tripská kompletně splnila podmínky kladené na dizertační práci. Navíc je počet kvalitních publikovaných prací za dobu jejího doktorského studia nadprůměrný a výsledky její vědecké práce užitečné pro širší vědeckou veřejnost. Její dizertační práci tedy doporučuji jednoznačně k obhajobě jako podklad k získání titulu Ph.D.

V Hradci Králové 22. listopadu 2022

.....

Prof. PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

Katedra farmakologie a toxikologie