

Oponentský posudek kandidátské disertační práce

Mgr. Veronika Váchalová

Téma

Regulace monoaminů ve fetoplacentární jednotce
z pohledu fyziologie a farmakologie

Vypracoval:

Prof. MUDr. Marian Kacerovský, Ph.D.

Hradec Králové, listopad 2024

Popis disertační práce

Disertační práce je připravena formou komentovaného souboru 4 prací předkladatelky. Disertační práce je členěna celkem do 9 oddílů na celkových 69 stranách (bez příloh). Obsahuje celkem 7 obrázků a 4 reprinty původních vědeckých prací předkladatelky jež jsou v disertační práci komentované. Celkem je v disertační práci citováno 268 literárních zdrojů, převážně zahraničních.

Podrobný rozbor

Jazyk a formální úprava disertační práce

Práce je napsána v anglickém jazyce, což hodnotím velmi pozitivně. Toto by mělo být standardem pro všechny disertační práce. Struktura disertační práce je logicky uspořádána. Členění práce na kapitoly a podkapitoly je logické a výrazně usnadňuje orientaci v práci. Komentáře původních vědeckých prací zařazených do disertační práce jsou stručné, výstižné a přehledné. Struktura práce koresponduje s obsahem uvedeným na začátku práce. Literární odkazy splňují formální požadavky. Úroveň anglického jazyka je na vysoké akademické úrovni. Text je dobře čitelný a srozumitelný. Předkladatelka se v práci vyjadřuje přesně, výstižně a přitom věcně. Jinak k formální stránce disertační práce nemám připomínek. Dovoluji si však vyzdvihnout vysokou kvalitu všech obrázků, připravených v programu Biorender, které jsou velmi ilustrativní a na profesionální úrovni.

Aktuálnost tématu

Předkladatelka si zvolila jako hlavní náplň disertační práce studium fyziologie monoaminů v placentě a vliv vybraných léčiv (antidepresiva a perorální antidiabetika) na jejich regulaci v placentě. Jedná se o velmi zajímavé a aktuální téma, vzhledem k vysoké prevalenci gestačního diabetu a depresivních onemocnění v těhotenství, které je velmi komplexně zpracované. Vyzdvihuji také fakt, že teoretický úvod disertační práce je napsán srozumitelně a didakticky což práci činí atraktivní pro široké spektrum čtenářů, včetně kliniků, i bez výrazného farmakologického backgroundu.

Splnění cíle disertace

Předkladatelka si ve své práci stanovila tyto dílčí cíle:

- i) Charakterizovat regulaci monoaminových transportérů v trofoblastu;

- a. vyšetřit expresi genů a syntézu proteinů transportérů serotoninu, norepinefrinu, dopaminu a organických kationtů 3 v buňkách primárního lidského trofoblastu a BeWo buňkách v průběhu diferenciaci trofoblastu,
 - b. popsat fyziologii těchto transportérových systémů v trofoblastu.
- ii) Analyzovat syntézu, regulaci a transport monoaminů ve fetoplacentární jednotce;
 - a. charakterizovat expresi a diferenciační změny enzymů a transportérů souvisejících s monoaminovou cestou na buněčných modelech trofoblastu;
 - b. vyšetřit regulaci syntézy, metabolismu a transportu monoaminů v placentě s ohledem na rozdílné gestační stáří.
 - iii) Určit inhibiční potenciál vybraných antidepresiv na homeostázu serotoninu v placentě.
 - iv) Charakterizovat inhibiční potenciál vybraného perorálního antidiabetika (metformin) na homeostázu v placentě.

Vytyčené cíle předkladatelka splnila ve čtyřech původních vědeckých pracích publikovaných v časopise s impaktovým faktorem. Souhrnný impaktový faktor těchto prací je úctyhodných 23,032. Navíc, tři z těchto prací byly publikovány v časopisech s impaktovým faktorem v prvním kvartilu pro daný obor. Předkladatelka byla první autorkou tří publikací (dvou s impaktovým faktorem v prvním kvartilu pro daný obor) se souhrnným impaktovým faktorem 16,711. Tyto výsledky činí předloženou disertační práci mimořádně hodnotnou a kvalitní, i při použití přísného mezinárodního měřítká.

Zvolené metody řešení

Předkladatelka použila ke studiu velmi rozsáhlé spektrum experimentálních metod na modelech buněčných, tkáňových a orgánových. Výsledky analýz byly následně zhodnoceny korektními statistickými testy, kriticky interpretovány a porovnány s výsledky dosaženými v jiných studiích.

Výsledky disertační práce

Předkladatelka ve své práci předložila výsledky, které extenzivním způsobem rozšířily znalosti o fyziologii a farmakologii monoaminů v placentě a vlivu některých

antidepresiv a metforminu na jejich regulaci v placentě. Tyto velmi cenné informace mohou mít v budoucnu i eventuelní přesah do klinické praxe, konkrétně na management těhotných žen s depresivními onemocněními či gestačním diabetem.

Otázka na autora

1) Jak lidská, tak potkaní placenta patří mezi diskoidní a hemochoriální. Jistě však mezi nimi existují podstatné rozdíly. Můžete tyto rozdíly stručně popsat? Mohou tyto rozdíly mít vliv na eventuelní interpretaci výsledků Vašeho pozorování v kontextu lidského těhotenství?

2) Metformin je jedním z důležitých léků v perinatologii. V léčbě gestačního diabetu má metformin řadu předností ve srovnání s inzulinem. Navíc, metformin může být efektivní v i prevenci preeklampsie, neboť snižuje hladiny solubilního receptoru-1 pro vaskulární endoteliální růstový faktor (sVEGFR1, neboli solubilní fms-like tyrozin kináza-1; sFlt-1), který je označován za příčinu této těhotenské patologie. Metformin dokáže tlumit produkci sVEGFR1 a solubilního endoglinu trofoblastem. Máte nějaké zkušenosti s vlivem metforminu na produkci angigenních či anti-angiogenních faktorů buňkami trofoblastu na buněčné či tkáňové úrovni?

Vlastní přínos studenta pro teorii vědního oboru a praxi

Disertační práce předkladatelky má nespornou vědeckou a klinickou hodnotu. Byla vytvořena na podkladě výsledků čtyř mimořádně hodnotných původních vědeckých prací. Předkladatelka dokázala připravit velmi zajímavou práci přinášející odpovědi na regulaci monoaminů v placentě. Předkladatelka prokázala schopnost samostatné vědecké práce, zvolení hypotézy, nalezení cílů k jejímu ověření, následně sběru kvalitních dat, jejich přesného analytického zpracování, a také následného kritického vyhodnocení. Ve své disertační práci předkladatelka prokázala nejen vysoké teoretické znalosti, ale také experimentální dovednosti.

Závěr

Autorka disertační práce si zvolila výborné téma, kterého se velmi dobře zhostila. Prokázala schopnost systematické práce, při které skloubila své vysoké teoretické znalosti a praktické laboratorní dovednosti. Předloženou disertační práci Mgr. Veroniky Váchalové, doporučuji k obhajobě. Zároveň doporučuji, na základě úspěšné

obhajoby, aby Mgr. Veronice Váchalové byl udělen titul doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Prof. MUDr. Marian Kacerovský, Ph.D.