



**Oponentský posudek na dizertační práci Mgr. Karolíny Štěrbové:
Využití transkriptomické analýzy pro studium lékové rezistence hlístic**

Předložená dizertační práce vznikla na pracovišti, které má se studiem lékové rezistence u hlístic a dalších parazitických helmintů dlouholeté zkušenosti, a to zejména se studiem biochemických procesů, které ovlivňují odstraňování vybraných léčiv. V posledních letech se také věnuje studiu exprese genů pro enzymy metabolizující xenobiotika, a tudíž předložená dizertační práce vhodně na téma navazuje a rozšiřuje toto studium. Přispívá tedy k pochopení mechanismu účinku a zpracování léčiva, i vzniku případné rezistence, a to v tomto případě na modelu hlístice *Haemonchus contortus*.

Práce je sepsána velmi přehledně, pečlivě a čtivě. Cíle práce byly jednoznačně definovány. Teoretická část poskytuje dostatečně výstižný, a přitom stručný vhled do celé problematiky, zatímco výsledková část a diskuze komentují hlavní přínos experimentů, které byly publikovány v renomovaných zahraničních časopisech; u tří z celkem šesti publikací je Mgr. Štěrbová první autorkou.

Autorka v předložených publikacích jasně ukazuje (i v rámci diskuze/návaznosti na předchozí práce ze stejné laboratoře), že subletální dávky použitých anthelmintik (např. albendazolu či flubendazolu) stimulují zvýšenou expresi některých enzymů metabolizujících xenobiotika a vedou k následným kvalitativním i kvantitativním změnám ve spektru (neaktivních) metabolitů léčiv. Závěry tak přispívají k upřesnění některých hypotéz o mechanismech vzniku rezistence na léčiva u hlístic či poukazují na další možné cesty v hledání molekulárních cílů pro nové generace anthelmintik. Ocenění zasluhuje i charakterizace exprese genů pro vybrané enzymy u jednotlivých ontogenetických stadií, neboť je nesporné, že k expozici některým anthelmintikům dochází i v jiných fázích vývoje mimo tělo léčeného hostitele, tedy např. na pastvinách, a lze zde asi očekávat první stimuly vedoucí k možnému vzniku rezistence na léčiva. Na následný přenos "odolnosti" vůči léčivům do dalších stadií/generací poukazují některé experimentální výsledky autorky. Zahrnuté publikace jsem si dohledal v internetových zdrojích a mohu konstatovat, že jde o komplexní a kvalitní studie; jejich detailní hodnocení není třeba provádět i vzhledem k tomu, že všechny prošly mezinárodním odborným posouzením.

Po formální stránce je práce sepsaná pečlivě, a tudíž nejasností či drobných chyb je v ní velmi málo. Uvedu proto jen některé příklady.

Str. 10: Autorka uvádí dvojí pojmenování „anální“ a „řitní“ otvor, u samců neuvádí existenci kloaky. Doprovodný obr. 1 není příliš kvalitní.

Str. 10: Je skutečně platné zobecnění, že "*H. contortus* projde celým životním cyklem za cca 20 dní, má tedy nejkratší životní cyklus ze všech gastrointestinálních hlístic"?



Str. 26: Jsou správné názvy organismů *Bacollis circulans* a *Sericea lepedeza*?

Seznam použité literatury: Bohužel i zde se objevuje velmi častá chyba, a to nejednotnost formátu uvedených prací; formát se neřídí zdrojovým časopisem. Také není zvykem citovat učebnice, které přinášejí jen obecné poznatky o oboru (Horák, P., Scholz, T., 1998. Biologie helmintů. Karolinum, Praha).

Závěrem bych rád sdělil, že předložená práce se mi moc líbí. Je hezky psaná, stručná, výstižná a sděluje jasně hlavní myšlenky, experimentální výsledky i pracovní hypotézy pro návazný výzkum. Cíle práce byly naplněny. Práci jednoznačně doporučuji k obhájení.

Dotazy:

- (1) Existuje nějaké vysvětlení, proč "hlístice disponují relativně velkým množstvím genů XME, a tudíž jsou schopny tvořit vyšší počet metabolitů léčiv a rychleji deaktivovat léčivo v porovnání s ostatními třídami helmintů (str. 16 a 28)?
- (2) Existují i nějaká sérologická či jiná vyšetření, která by mimo "preventivní koprologické vyšetření" indikovala použití/nepoužití anthelmintik (str. 26)?
- (3) K likvidaci vývojových stadií hlístic je vhodné využít i fyzikální metody zahrnující extrémní teploty, sucho a přímé sluneční záření. Jak lze toto realizovat z pozice chovatele či veterináře (str. 26)?
- (4) V jaké fázi je přijetí poslední publikace v časopisu Chemosphere?

V Praze 8. září 2024

Prof. Petr Horák
katedra parazitologie