

Oponentský posudek

dizertační práce Mgr. Jany Rathouské: **Farmakologické ovlivnění aterogeneze u experimentálních zvířecích modelů**

Školitel: Doc. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D., Farmaceutická fakulta v UK, Hradec Králové

Doktorandka se ve své práci zabývala hodnocením markerů aterogeneze a jejich korelace s průběhem aterosklerotického tepenného postižení u tří rozdílných myších modelů. Hlavním zkoumaným biomarkerem, jehož působení autorka sledovala a dokumentovala, byl TGF- β receptor III (endoglin, ENG) a jeho volná forma nalézaná v séru (sérový endoglin, sENG). sENG představuje odštěpenou extracelulární doménu ENG. Na základě řady experimentálních prací shrnutých v publikacích, které jsou součástí práce, autorka navrhuje, že role endoglinu v aterogenezi je spíše protektivní a jeho sérová forma může sloužit jako marker akcelerace aterosklerotických cévních změn a destabilizace ateromu.

Po formální stránce je hodnocená práce zpracována podle požadavků kladených na dizertační práce a splňuje všechna formální kritéria. Členění i rozsah jednotlivých kapitol jsou správné a adekvátní. Celkově je text velmi dobře a čtivě zpracován, snadno se v něm lze orientovat, za zvláště zdařilé z tohoto hlediska považuji sekce úvodu díky jejich systematickému zpracování. Metodická část je zpracována přehledně. Zvolené metody byly správně vybrány k ověření stanovených hypotéz. Opět musím na tomto místě vyzdvihnout preciznost metodického zpracování. Výsledky pozorování jednoznačně podporují závěry práce. Použitá literatura je adekvátní, citace vhodné a aktuální.

Práce je pozoruhodná z několika aspektů. Za prvé použití několika myších modelů zavedených ve studiu poruch metabolismu lipidů a aterogeneze umožňující srovnání vhodnosti modelů pro jednotlivé typy studií. Za druhé zavedení nových metodických postupů a komplexní pojetí experimentální práce s vyhodnocením vlivu různých intervencí (dietních, farmakologických). Za třetí oceňuji spektrum vědecké práce, do které se doktorandka během studia zapojila od přípravy a plánování experimentů, po provádění různých částí laboratorních analýz až po hodnocení výsledků a přípravu publikací. Autorčiny nálezy shrnuje řada originálních a jedna přehledová publikace v mezinárodních časopisech s uváděným impact factorem.

Doktorandce bych položil následující otázky.

1. Který z použitých myších modelů je podle autorčina názoru nejvhodnější ke studiu vlivu intervencí na průběh aterosklerózy z hlediska použitelnosti zjištěných dat u člověka?
2. Jaká je citlivost laboratorní metodiky stanovení sérového endoglinu na průběh preanalytické fáze? Byla v průběhu experimentů pozorována výrazná variabilita v závislosti na preanalytických podmínkách?
3. Ve dvou experimentech (Rathouska et al, 2011 a Večeřová et al., 2012) s použitím apoE/LDLR knock-out myší byly při podávání atorvastatinu zaznamenány zcela odlišné změny sérového lipidogramu. V prvním případě podle očekávání hladina sérového cholesterolu klesala, avšak v druhé práci naopak koncentrace celkového a VLDL-cholesterolu rostla. Lze navrhnout nějaké vysvětlení těchto rozdílů?

Celkové hodnocení:

Dizertační práce Mgr. Jany Rathouské splňuje všechny formální i věcné podmínky doktorandské dizertační práce a zcela jistě ji lze doporučit k obhajobě.

Autorka splňuje i další kritéria pro udělení vědeckého titulu „Philosophiae Doctor (Ph.D.)“ a jako oponent doporučuji, aby tento titul byl kandidátce udělen.

Doc. MUDr. Michal Vrablík, PhD.
3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha,

V Praze, 3. června 2014