

OPONENTSKÝ POSUDEK NA DIZERTAČNÍ PRÁCI

Autor práce: Mgr. Lenka Zemánková (Večeřová)

Název práce: Vliv statinů na TGR- β 1 signalizační kaskádu *in vivo* a *in vitro*

Školitel: Doc. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D.

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

Podaná dizertační práce je podaná formou komentovaného souhrnu publikací, který zahrnuje 7 publikací, respektive 6 přijatých publikací s IF a jednu publikaci v recenzním řízení. Kromě jedné publikace, která je rešeršního typu, jsou ostatní články experimentálními původními pracemi. Kvalita přikládané práce je zřetelná již z těchto publikací autorky, které byly publikovány v kvalitních časopisech s IF od 2.3 – 4.3. Navíc je Mgr. Zemánková v současné době autorkou celkem 12 publikací s IF v podobném rozsahu IF od 2.1 do 4.3. Taková publikační činnost u této mladé vědkyně je rozhodně velmi nadprůměrná. Jako hlavní autorka je sice uvedena u jedné akceptované práce a u druhé práce v recenzním řízení, ale jak lze usuzovat i z detailního popisu jejího podílu na předkládaných publikacích i častého druhého místa na publikovaných člancích, je její přínos k této problematice velmi významný.

Za velmi pozitivní považuji monokomponentnost přikládané dizertační práce, kdy je z cíle práce i předkládaných publikací jasné, kterému ústřednímu tématu se autorka věnovala. Tímto tématem je role endoglinu v ateroskleróze. Autorka prokázala jednoznačné zapojení endoglinu do patofyziologie tohoto onemocnění a navíc poukázala na možný diagnostický rozměr této molekuly. K velmi hodnotným nálezům lze připočítat i jasný průkaz na lipidech nezávislého antiaterogenního potenciálu atorvastatinu. Tento nálezu považuji osobně za velmi významný, protože diskuze o účincích statinů závislých a nezávislých na jejich hypolipidemických účincích stále není uzavřena.

V této souvislosti se ale nabízí zajímavá otázka, hypolipidemický účinek statinů je vysvětlován inhibicí 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktázy a následným zvýšením vychytem plazmatického cholesterolu LDL-receptory. Myší model použitý v této studii ale neexprimuje LDL-receptory a navíc mohou být účinky atorvastatinu různé, kdy podle typu použité stravy může dojít ke zvýšení nebo snížení hladin plazmatického cholesterolu, jak si tedy tyto nálezy autorka vysvětluje?

Díky rozdílné klinické účinnosti jednotlivých statinů se dají očekávat i různě intenzivní ne-hypolipidemické účinky v této skupině hypolipidemik. Jsou známy nějaké porovnávací studie mezi jednotlivými statiny v tomto ohledu?

Vzhledem k názvu práce je ale úloze TGF- β 1 v ateroskleróze věnováno málo prostoru, určité stručné informace se dozvídáme jen z úvodu a souhrnného článku Nachtigal, Zemánková et al. z *Atherosclerosis* (2012). Jsou plazmatické hladiny TGF- β 1 tedy vyšší u aterosklerózy?, je známa úloha dalších zmíněných isoforem TGF- β v ateroskleróze nebo i fyziologických pochodech?

Na straně 40 autorka uvádí „Zánětlivé podmínky navozené podáváním TNF α (model aterosklerózy)..“ Ateroskleróza je sice zánětlivé onemocnění, lze ale podáním TNF α opravdu vyvolat aterosklerotické nebo jim podobné leze?

Z hlediska formálního je práce dobře napsána, souhrnné komentáře k podaným pracím jsou dobře a srozumitelně koncipovány. K práci mám jen velmi drobné formální připomínky

- Vhodné se vyvarovat anglikanismů (s.9 – „protichůdné efekty“, s.15 - nesourodě používané názvy „activiny“ a „aktiviny“, v české verzi by bylo lépe používat u citací na práci dvou autorů „a“ místo „and“).
- Zkratka ENG pro endoglin je zbytečná, autorka většinou používá v práci plný název

Závěrem lze shrnout, že Mgr. Zemánková splnila podmínky kladené na dizertační práci. Navíc lze její výsledky považovat za jednoznačně přínosné pro širší vědeckou obec a její vědeckou aktivitu za nadprůměrnou. Její dizertační práci tedy doporučuji k obhajobě jako podklad k získání titulu Ph.D.

V Hradci Králové 20. května 2014

.....

Doc. PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

Katedra farmakologie a toxikologie

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Karlova Univerzita v Praze