

**Oponentský posudek na Disertační práci Mgr. Lenky Zemánkové**  
**„Vliv statinů na TGF-Beta1 signalizační kaskádu in vitro a in vivo“**

**Stručné shrnutí náplně disertační práce:**

Práce se zabývá velice aktuální a atraktivní tematikou vlivu statinů na ovlivnění mimolipidových faktorů v procesu aterosklerózy; konkrétně se jedná o TGF-Beta1, endoglin a související metabolické cesty. Tento mechanismus je zkoumán velice dobře metodicky na experimentální úrovni při podávání statinů. I přes experimentální založení této práce uvedené výsledky mohou mít dopad do klinické praxe, či přinejmenším doplnit informace o mechanismu účinků statinů na aterosklerotický proces. Hlavní výsledky, které jsou prezentovány byly již přijaty do řady oponovaných časopisů s impakt faktorem, u kterých je Mgr. Lenka Zemánková hlavním autorem či figuruje mezi hlavními autory s jasně definovaným a podstatným přínosem k dané práci. Práce je věcně napsaná, dobře strukturovaná a vhodně doplněná obrazovými materiály.

**Připomínky:**

1. V Úvodu je několik ne úplně správných formulací: ateroskleróza je studována více než 100 let, ne 30 let; statiny snižují pouze ischemické cévní mozkové příhody. To, že u rizikových osob statiny vedou k regresi a stabilizaci aterosklerózy již bylo prokázáno a tento účinek je dobře známý; nová data v předložené práci tedy spíše podrobněji vysvětlují, že část účinku statinů může být zprostředkována i přes jiné než lipidové metabolické cesty.
2. V teoretické části týkající se aterosklerotických změn bych se držel tradičnějšího dělení hlavních rizikových faktorů na ovlivnitelné a neovlivnitelné a nedělil bych je na osobní a podobně.
3. Velice pěkně je napsána část Myší modely aterosklerózy.
4. Obecně bych zdůraznil, že ateroskleróza není způsobena cholesterolem ale LDL částicemi, případně některými remnantními částicemi a jejich interakcí s cévní stěnou a imunitním systémem. Proto bych tomu i přizpůsobil interpretaci dat v části sledující mimolipidové účinky atorvastatinu na aterosklerotické změny a nezaměřoval se čistě na hladinu cholesterolu. Navíc dávka atorvastatinu 50 mg /kg je poměrně vysoká a z hlediska léčby lidských pacientů nereálná (str. 34).
5. Obecně bych v textu namísto „prasknutí“ používal „ruptura“, namísto „odporová síla“ – „smyková síla/třecí síla“, ... „reguluje průměr cév“ – „reguluje tonus/průsvit cév“.

### Dotazy:

1. Domívají se autoři, že by se účinek jednotlivých statinů na TGF-Beta1 signální kaskádu mohl lišit, nebo se jedná o skupinový efekt? Prezentované studie jsou výhradně s atorvastatinem.
2. Zajímavou hypotézou se mi jeví možnost použití získaných dat v možné terapii pacientů s hereditární hemorhagickou telenangiectazií – v jakém smyslu si autoři konkrétně představují toto využití – k rizikové stratifikaci nemocných z hlediska krvácení, ... ?
3. Další zajímavým bodem je časová souvislost (změn) exprese endoglinu vzhledem ke stádiu aterosklerotického procesu. Mohlo by to mít vliv na načasování léčby – v tomto případě léčby statiny? Teoreticky by statiny měly mít maximální účinnost v počátečních fázích aterosklerózy a menší při již pokročilejších změnách.

### Shrnutí:

Hodnocenou práci považuji za zajímavou, a zcela na úrovni současných trendů v oblasti výzkumu aterosklerózy. Práce jistě prokazuje schopnost a invenci autorky v oblasti výzkumu. Paní Mgr. Lenka Zemánková touto prací prokázala schopnosti k samostatné vědecké práci a předloženou práci proto doporučuji k obhajobě. Práci jistě považuji za dostatečnou k udělení titulu PhD.

28. 5. 2014

MUDr. Jan Piřha, CSc.

Vedoucí LVA IKEM