

Oponentský posudek na disertační práci:

Mgr. Kateřina Blažíčková: Vztah tkáňového a solubilního endoglinu k endotelové dysfunkci a možnosti jejich ovlivnění. Hradec Králové, 2016.

Disertační práce Mgr. Blažíčkové má rozsah 77 stran, a dále obsahuje přílohy, obsahující kopie publikační činnosti. Publikované práce jsou komentovány. Koncepce práce zahrnuje abstrakt a úvod, v teoretické části přehled základních údajů o ateroskleróze, významu aterosklerózy a uplatnění v rámci funkce endotelu resp. endoteliální dysfunkce, zmiňuje vliv statinů na endotel, stabilitu plátu a zánět cév. Samostatná stať je věnována zvířecím modelům aterosklerózy, transformujícímu růstovému faktoru beta, tkáňovému a solubilnímu endoglinu (receptoru III pro TGF-beta), myším modelům pro studium endotelové dysfunkce a aterosklerózy, a konečně myším modelům endoglin deficientním a transgenním, které mají vysoké hladiny lidského solubilního endoglinu. Vlastní výsledková část disertace je prezentována formou komentáře k publikovaným pracím, kde charakterizuje zdroj analyzovaných dat, tato data vysvětluje, a hlavní výsledky jsou shrnuty v textu. V diskusi jsou získané výsledky relevantně komentovány a v bodech jsou potom uvedeny v této části disertační práce jako souhrn a závěr. Relativně dostačující je soubor literárních odkazů. Jsou prezentovány čtyři práce, kde je Mgr. Blažíčková první autorkou jedné a spoluautorkou dalších tří prací. Tři práce již byly publikovány v časopisech s impact faktorem, čtvrtá je přijata k publikaci.

Připomínky a otázky:

1. z pohledu možného využití endoglinu jako biomarkeru aterosklerotického postižení je důležitá otázka, jaký je vztah mezi solubilním – tj. potenciálně detekovatelným, a tkáňovým, pro kliniku mnohem hůře dostupným k analýze. Jaká je kinetika endoglinu, jak dlouho lze očekávat jeho výskyt v cirkulaci po uvolnění z membrány, jak je degradován? Jsou v literatuře práce, které se zabývají analýzou tkáňového endoglinu u lidí (získaných např. analýzou resekátů tepen během operací apod.) ?
2. jedním ze závěrů autorky je fakt, že aterosklerotické změny vynechávají některé úseky tepny, např. zjistila, že vhodnější je sledovat aterosklerotické změny oblouku aorty než sinu. Z hlediska patofyziologie aterosklerózy je tento fenomén extrémně zajímavý. Co je známo o aktivitě případně dysfunkci endotelu a endoglinu v těchto „ušetřených“ tepnách?
3. Jedním ze závěrů autorky jsou pohlavně závislé rozdíly ve výsledcích, zjištěných u Sol-Eng+ samic, ve srovnání se samci. Z humánní patologie je např. známo, že estrogény upregulují LDL-receptor, a tento fenomén je z větší části zodpovědný za nižší LDL-cholesterolémii a nižší kardiovaskulární riziko premenopauzálních žen. Kromě toho, hladiny estrogenů závisí i na fázi menstruačního cyklu. Domnívá se autorka, že podobné jevy mohou hrát roli i v případě zapojení endoglinu do aterogenních mechanismů? Bylo by vhodné – případně co je o tom známo – studovat změny týkající se endoglinu u v závislosti na pre/postmenopauze a fázi menstruačního cyklu? A více obecněji, ovlivňují hladiny pohlavních hormonů TGF-beta signální kaskádu?
4. autorka uvádí, že je v literatuře popsáno zvýšení solubilního endoglinu v souvislosti s diabetes mellitus. Podrobnosti nejsou uvedeny. Co je o této problematice známo – souvisí např. parametry kompenzace diabetes mellitus (např. hladina glykovaného hemoglobinu) se změnami solubilního endoglinu, tj. špatně kompenzovaný diabetes vede ke zvýšení, dobře kompenzovaný diabetes ke snížení? Je možné uvažovat o využití měření solubilního endoglinu k posouzení tíže aterosklerotických změn u diabetiků?

5. Jak se chová solubilní endoglin při endovaskulárních intervencích, při kterých dochází k přímému působení na aterosklerotické pláty - např. při koronární angioplastice, endovaskulární implantaci srdečních chlopní?
6. V textu je několik drobných překlepů: např. str. 5 a str. 19: diabetes mellitus II místo II.typu, str. 14 – chybí tečka za diabetes mellitus II. typu, str. 52 – leu kocytů místo leukocytů.

Závěr:

Autorka prezentuje ve své disertační práci originální výsledky. Získaná data jsou diskutována kriticky a odpovídajícím způsobem. Její pečlivá práce je vítaným příspěvkem na poli analýzy významu jednotlivých faktorů aterogeneze a možností léčebné intervence ve snaze modifikovat kaskády aterosklerotických změn. Na základě výše uvedeného *doporučuji* disertační práci k obhajobě.

prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc.
24.10.2016