



UNIVERZITA KARLOVA
Farmaceutická fakulta
v Hradci Králové

V Hradci Králové, 5. září 2019

Oponentský posudek doktorské disertační práce Mgr. Lenky Applové
„Ovlivnění aktivace krevních destiček polyfenolickými látkami a jejich
metabolity“

Předložená doktorská disertační práce Mgr. Lenky Applové zapadá do komplexního a dlouhodobého výzkumu účinků flavonoidů a dalších polyfenolických látek na organismus za fyziologických i patologických podmínek v rámci výzkumné skupiny kardiovaskulární a respirační farmakologie a toxikologie pod vedením doc. PharmDr. Přemysla Mladěny, Ph.D.

Disertační práce byla předložena jako soubor čtyř prací, které byly publikovány v recenzovaných zahraničních časopisech s impaktním faktorem 2,3 – 3,6. Dále je formou přílohy uveden rukopis v recenzním řízení, který byl následně přijat v časopise *Molecular Nutrition & Food Research* s IF 5,2, který je dle databáze Web of Science zařazen do 1. decilu v kategorii Food Science & Technology.

Vlastnímu popisu a diskusi experimentální práce předchází kvalitně zpracovaný literární úvod, kde jsou v adekvátním rozsahu shrnuty poznatky o trombocytech a jejich roli v zajištění hemostázy a dále pak o polyfenolických látkách využitelných v medicíně a jejich metabolitech / rozkladných produktech; zvláštní pozornost vzhledem k tématu práce je věnována jejich antiagregačním vlastnostem.

Hlavními cíli práce pak bylo testování hypotézy, zda existuje vztah mezi příjmem polyfenolických látek a agregací destiček. V rámci této disertační práce byly zavedeny modely studia agregace destiček v plné krvi pomocí impedanční agregometrie a dále model trombózy „ex ovo“ s agregací navozenou lokálním podáním kys. arachidonové. Specificky byly studován vliv na agregaci destiček u více než šesti desítek (iso)flavonoidů, jejich metabolitů a syntetických xanthen-3-onů. U vybraných účinných látek byl dále hledán možný mechanismus účinku.

Předložená sada publikovaných prací přinesla řadu originálních, velmi zajímavých a potenciálně významných výsledků týkajících se polyfenolických látek a jejich metabolitů vznikajících ve střevní mikroflóře vzhledem k jejich možným protektivním účinkům na kardiovaskulární systém.

Disertační práce má po obsahové i formální stránce výbornou úroveň; je přehledná, napsaná s naprostým minimem chyb a překlepů a doložená kvalitní obrazovou a tabulkovou dokumentací. Podíl

předkladatelky práce na publikacích je sice uveden, uvítal bych ale konkrétnější specifikaci než je uvedeno („provedení podstatné části experimentů“, apod.). Vzhledem k pořadí autorů (1. místo u 4 prací) je ale podíl předkladatelky disertace jasný a nezpochybnitelný. Zařazení práce týkající se relaxace cév působením syntetických xanthen-3-onů do disertace příliš nezapadá.

K prezentovaným výsledkům nemám zásadní připomínky, pouze několik dotazů, respektive námětů pro diskusi při obhajobě:

1. Předpokládáte ověření účinku vybraných látek v experimentech in vivo? Jaký model (modely) jsou používány?
2. Účinek ve vztahu k toxicitě. ASA zvyšuje riziko krvácení do GIT. Pokud mají některé studované látky (např. tektorigenin, 4-MC) vyšší aktivitu než ASA, neobáváte se, že by také mohly být více toxické?

Závěr

Mgr. Lenka Applová jednoznačně prokázala schopnost a připravenost k samostatné činnosti v oblasti výzkumu a oponovaná práce splnila zadané cíle i požadavky kladené na disertační práci. Je kvalitním dílem obsahujícím původní experimentální výsledky, které byly uveřejněny v recenzovaných časopisech s impaktním faktorem.

Doporučuji proto přijmout doktorskou disertační práci Mgr. Lenky Applové k obhajobě jako podklad k udělení vědeckého titulu Ph.D.

prof. PharmDr. Tomáš Šimůnek, Ph.D.