

## **Posudek na dizertační práci Mgr. Markéty Dvořákové**

### **Stanovení potenciálu endokrinní disrupce včasnou identifikací vybraných látek se zdravotním rizikem, používaných ve spotřebních výrobcích**

Předkládaná dizertační práce se zabývá monitorováním výskytu vybraných endokrinních disruptorů v obecné populaci, která se může do styku s nimi dostat, jak v oblasti pracovního, tak životního prostředí, např. kontaktem s různými spotřebními výrobky. Hlavním motivem práce bylo zavést moderní metody stanovení těchto látek a provést optimalizaci metodik pro stanovení prediktivních indikátorů zvýšené expozice. Za tímto účelem byla provedena studie hladin disruptorů v biologických tekutinách odebraných dobrovolníkům z běžné populace. Dalším cílem studia bylo prostudovat expozici bisfenolům a ftalátům ve stravě, zejména konzervovaných potravinách a nápojích v plechových obalech cestou pilotní intervenční studie. Doktorská práce navíc přispěla k přípravě informačního materiálu pro edukaci odborné veřejnosti a preventivní poradenství s cílem podpořit snižování expozice endokrinním disruptorům. Všechny cíle dizertace jsou originální a práce přináší řadu unikátních poznatků především v oblasti preventivní medicíny. Vědecky se práce zabývá závažnou problematikou a lze tedy konstatovat, že téma dizertační práce bylo zvoleno vhodně a v souladu s nároky kladenými na doktorské studium.

Práce je sepsána klasickou formou a rozdělena do sekcí Souhrn v české a anglické verzi (2 strany), Literární úvod a přehled dané problematiky (22 stran), Hypotézy (1), Cíle práce (1), Metodika (22), Výsledky (40) a Diskuze (13), Závěr (2) a Seznam literárních zdrojů (235 citací) a internetových zdrojů (14). Dále jsou uvedeny seznamy obrázků (2), tabulek (17), grafů (36) a příloh (8). V přílohách jsou uvedeny výtisky 3 odborných prací, publikovaných v časopisech s impakt faktorem, u nichž je v seznamu příloh uveden podíl autorky na jednotlivých aspektech jejich přípravy. Dále jsou přiložena abstrakta z pěti odborných konferencí, na kterých doktorandka prezentovala výsledky.

Úvodní část s přehledem literatury uvádí čtenáře do studované problematiky. Tato část působí velmi konsistentně a nejsou vynechány žádné podstatné informace pro pochopení cílů práce a jejího dalšího postupu.

Celkem pět cílů práce je jasně vymezených a podložených hypotézami, které vyplývají z informací podaných v úvodní části. Cíle práce jsou v souladu s moderními trendy výzkumu u nás i ve světě a představují důležitý příspěvek k dalšímu rozvoji preventivní medicíny v oblasti predikce expozice a odhadu nežádoucích účinků kontaminant pracovního a životního prostředí člověka.

Metodicky jsou všechny práce na velmi dobré úrovni a výsledky studia značně rozšiřují oblast poznání či přináší nová zjištění v oboru. Doktorandka je první autorkou dvou ze tří publikací. Práce s jejím prvoautorstvím nebo spoluautorstvím mají celkový impakt faktor 4,75, což v tomto oboru značí solidní publikační aktivitu a velmi pravděpodobně i následný ohlas. Doktorandka deklaruje více než 40% přínos ke vzniku těchto prací v jednotlivých činnostech a převažující podíl na prováděných experimentech a při sepisování prací, což je dalším důkazem velkého množství práce, které studentka na této práci provedla.

Závěry odpovídají dosaženým výsledkům. Mezi hlavní výsledky patří:

- 1/ Pomocí nově zavedených *in vitro* metod bylo potvrzeno, že látky ze skupiny bisfenolů a ftalátů vykazují endokrinní aktivitu, různého typu a potence.
- 2/ Analýzami extraktů spotřebních výrobků na bázi papíru, plastu, kosmetických přípravků a doplňků stravy bylo potvrzeno, že obsahují látky vykazující endokrinní potenciál.
- 3/ V moči dobrovolníků byly spolehlivě stanoveny koncentrace bisfenolů a metabolitů ftalátů a byla ověřena jejich použitelnost jako prediktivních indikátorů zvýšené expozice.
- 4/ Dalším významným přínosem doktorské práce byl návrh informačního materiálu využitelného v klinické praxi pro předávání informací o problematice endokrinních disruptorů odborné i laické veřejnosti.

Dizertace působí harmonicky a je pečlivě vypracována po stránce faktické i formální. Zároveň práce poskytuje dostatek podnětů k diskusi a zamyšlení nad možnými interpretacemi výsledků a budoucím vývojem v oboru. Autoreferát je psán česky a rovněž splňuje předepsané požadavky.

#### Komentáře a otázky k vlastní práci

Všechny práce přiložené k dizertaci byly recenzovány renomovanými odborníky, tudíž následující dotazy slouží spíše k podpoření diskuze a širšího náhledu do uvedené problematiky.

1/ V popisu metodik kap 6.2 je popsán test na ER aktivaci látkami s estrogení aktivitou. Zajímalo by mne, zda je možné odlišit aktivaci ER $\alpha$  od ER $\beta$ , resp. zda to tento nebo jiný test umožňuje, protože oba receptory se liší expresním profilem v různých tkáních, aktivitami a rovněž chorobami, které jsou s jejich dysregulací spojeny. Další podotázkou by bylo, zda existuje nějaký *in vitro* model, který nevychází z nádorových buněk, které se přeci jenom chovají jinak než buňky normální.

2/ Na základě jakých parametrů jste vybírali spotřební výrobky pro testování? Jak jste validovali nejvhodnější postupy pro extrakci kosmetických výrobků, které se značně liší konsistencí a obsahem (krém vs. parfém)?

3/ Proč mají dobrovolníci po vyloučení konzervovaných potravin obecně vyšší hodnoty ftalátů, než během jejich konzumace (fáze I vs. II na obr. 17-30)? To je nekonsistentní s doporučením, aby lidé konzumovali méně konzervovaných potravin (kap. 7.11). Čím si vysvětlujete poměrně značné kolísání hodnot BPA u jednotlivých dobrovolníků a velkou individuální variabilitu – lze vysledovat nějaké trendy, např. dle doby odběru?

**Dizertační práce, dle mého názoru, splnila svůj účel, protože autorka prokázala schopnost samostatné vědecké práce. Výsledky byly publikovány v odborných časopisech s impakt faktorem a rozšiřují oblast poznání. Z těchto důvodů doporučuji práci k obhajobě.**

V Praze dne 5. 9. 2019



Vypracoval: doc. RNDr. Pavel Souček, CSc.