OPONENTSKÝ POSUDEK NA DIZERTAČNÍ PRÁCI

Autor práce: Mgr. Barbora Vitverová

Název práce: Solubilní endoglin a jeho role v patogenezi endotelové dysfunkce

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

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

Podaná dizertační práce je velmi homogenním souborem prací autorky a jejich kolegů hledající patofyziologické mechanismy, kterými se solubilní endoglin podílí na endotelové dysfunkci. Všechny tři práce, které byly opublikovány v nadprůměrných časopisech (IF od 3.4 do 5.6, průměr 4.5!) a o které se tato dizertační práce opírá, se přímo vztahují k tématu a vytváří tak velmi ucelený soubor. Práce má zřetelný význam pro vědeckou veřejnost, neboť sleduje vliv hladin solubilního endoglinu na funkčnost aorty a expresi mRNA i proteinů jednotlivých členů kaskády TFGβ a dalších signálních molekul zapojených do endotelový dysfunkce u dvou různých modelů endoteliální dysfunkce a aterosklerózy, a to nejen ve zmíněné aortě ale také v srdci. Kandidátka se svými kolegy také dokázala opublikovat některé neutrální výsledky, což není snadné, ale pro výzkum dalších vědeckých pracovišť velmi užitečné.

V rámci vlastní dizertační práce autorka nejdříve shrnuje současné znalosti o ateroskleróze zejména ve vztahu ke zmíněné signální kaskádě TFGβ, kterou endoglin ovlivňuje. Popisuje také výstižně současné modely aterosklerózy u myší. Orientace pro čtenáře není úplně snadná, to není vinou kandidátky, ale častých protichůdných nálezů v této oblasti, které souvisejí pravděpodobně s faktem, že jednotliví členové této signální kaskády mohou mít za různých experimentálních podmínek nebo v různých fázích aterosklerózy rozdílnou úlohu (dobrý důkazem je např. úloha ALK-1 and ALK-5, str. 28-29).

Z formálního hlediska mám tři drobné připomínky:

1. Kapitola 4 - „Komentáře k pracím“ je víceméně zbytečná, protože autorka v podstatě formou abstraktů stručně charakterizuje napsané práce. Navíc se tyto informace pak i opakují v kapitole 5 (Souhrnná diskuze). Bylo by lepší rozšířit druhou jmenovanou kapitolu a jednotlivé práce diskutovat souhrnně, tj. prodiskutovat rozdíly mezi modely, než prodiskutovávat jednotlivé práce samostatně.
2. Některá neodborná či trochu nemotorná vyjádření „Ruptura plátu může vést k akutní hypoxii postižené oblasti a klinické manifestaci formou ischemických epizod, trombóz, akutních koronárních příhod a infarktů myokardu“ (str. 16), „výsledný pokles ve funkci eNOS“ (str.35), „kompetetivní inhibice s HMG-CoA reduktázou“ (str. 40), apod.
3. Používání anglikanismů - např. „výsledný efekt vede“, „neutralizaci efektů“, „než u wild type myší“, „Eng konstrukt je injikován do“

Z odborného hlediska a jako námět k diskuzi mám tyto následující dotazy:

- Abstrakt - „Lékem volby v terapii aterosklerózy, potažmo ischemické choroby srdeční, jsou statiny“ – Jsou statiny používány u všech forem ischemické choroby srdeční?
- Str. 14 - „Vasodilatace na úrovni hladkých svalových buněk je též zprostředkována působením oxidu dusnatého (NO), který je tvořen endotelovými buňkami po stimulaci muskarinových

receptorů typu III acetylcholinem, jež je mediátorem parasympatiku.“ – Je možné opravdu dosáhnout systémové vazodilatace stimulací parasympatiku?

- Str.15 - „Mezi rizikové faktory, které přispívají k rozvoji aterosklerózy, patří zvýšené hladiny LDL cholesterolu, kouření, hypertenze či diabetes mellitus II. typu.“ Hyperglykémie i u pacientů s DM 1. typu je také rizikovým faktorem aterosklerózy. Je DM 1. typu také doprovázen zvýšenou hladinou solubilního endoglinu či jinými abnormalitami v signální kaskádě TFGβ ?
- Str. 19 – „Endotelové buňky produkují také vasokonstrikčně působící mediátory, mezi které lze zařadit endotelin-1 (ET-1) či thromboxan A2 (TXA_2).“ – Opravdu je TXA_2 produkován buňkami endotelu ?
- s.24 – „..byla pozorována korelace mezi zvýšenými hladinami sICAM-1 a progresí aterosklerotických lézí“. Jsou známy nějaké studie, které zjišťovaly vztah mezi solubilním endoglinem a solubilními formami adhezivních molekul?
- Články 1 a 3, diskuze str.51 – U obou modelů, tj. jak myši exprimujících vysoké hladiny solubilního endoglinu, tak $ApoE^{-/-}$ / $LDLR^{-/-}$ byly oproti kontrolám nalezeny nižší hladiny fosforylované formy lehkých řetězců myosinu. To ale ve svém důsledku vede ke snížení stahu hladkosvalových buněk a tedy vasodilataci. To ale úplně neodpovídá konceptu endotelové dysfunkce a překvapivému nálezu zhoršení vasodilatace po acetylcholinu. Nemůže jít o experimentální artefakt, tj. vyšší míra bazální relaxace testovaných cév spojená s určitou rezistencí na vazokonstrikční podněty, které vlastně i autorka popisuje ?

Celkově je kandidátka autorkou 5 publikací s IF s průměrným IF 3.7. Lze tedy shrnout, že Mgr. Vitverová splnila podmínky kladené na dizertační práci. Její výsledky jsou bez pochyby užitečné širší vědeckou obec a její vědeckou aktivitu považuji za vynikající. Její dizertační práci tedy doporučuji jednoznačně k obhajobě jako podklad k získání titulu Ph.D.

V Hradci Králové 8.srpna 2019

……..

doc. PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

Katedra farmakologie a toxikologie

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Univerzita Karlova