

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Akademika Heyrovského 1203

500 05 Hradec Králové

Brno

27. dubna 2021

**Oponentský posudek disertační práce Mgr. Alžbety Štefela**

**Autor práce:** Mgr. Alžbeta Štefela

**Pracoviště:** Katedra farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,  
Univerzita Karlova,

**Název práce:** Novel bile acid derivatives as promising therapeutic approach

**Školitel:** Prof. PharmDr. Petr Pávek, PhD.

**Oponent:** doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

Farmakologický ústav LF

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Kamenice 5 625 00, Brno

Mgr. Štefela předkládá k oponentnímu řízení svoji habilitační práci s názvem „Novel bile acid derivatives as promising therapeutic approach“. Disertační práce je koncipována jako komentář

**Masarykova univerzita, Lékařská fakulta**

Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Česká republika

T: +420 549 49 2910, E: info@med.muni.cz, www.med.muni.cz

Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224

V odpovědi, prosím, uvádějte naše číslo jednací.

k originálním publikacím doktorandky, což je dle mého názoru naprosto vyhovující způsob. Publikace však mohly být (alespoň v elektronické verzi) přílohou této práce.

V úvodu je na 23 stranách poskytnut základní vhled do problematiky, fyziologie žlučových kyselin a jejich cílové receptory zprostředkující peliotropní účinky jak endogenních, tak i (polo)syntetických derivátů žlučových kyselin. Oceňuji adekvátní rozsah a stručnost této části, a to při zachování dobré odborné úrovně.

Hlavními cíli disertační práce byly:

- zkoumat vztah struktury a účinku ligandů odvozených od žlučových kyselin
- vyhodnotit protizánětlivou aktivitu derivátů kyseliny ursodeoxycholové na lidských makrofázích

Autorské publikace komentované v disertační práci jsou originální a přinášejí nové významné vědecké poznatky. Práce jsou publikovány ve velmi kvalitních periodících (Q1, Q2), jistě všechny prošly náročným oponentním řízením a jejich vědecký přínos je tedy nezpochybnitelný.

Připomínky a dotazy:

- V práci je jen několik málo formulačních/ jazykových nejasností (např. str. 35 „**Activation of PXR triggers detoxification processes in the hepatocytes by up-regulating CYP3A4 expression docking improved.**“
- V případě velmi zajímavého derivátu- (E)-3 $\alpha$ -hydroxy-7-ethylidene-5 $\beta$ -cholan-24-oové kyseliny („compound 2a“) – tedy antag. FXR, agonistu TGR5 receptorů postupujete možné klinické využití této látky v oblasti porušené glukózové tolerance. **Jaké klinické nežádoucí účinky lze v případě této látky očekávat?**
- Protizánětlivé účinky UDCA jsou známy již delší dobu. Výzkum účinnějších a terapeuticky použitelných derivátů je jistě velmi potřebný a cenný. I v této oblasti se

objevují zmínky o protizánětlivé účinnosti UDCA-LPE konjugátu (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197836>) (publikované v přibližně stejné době jako jsou uveřejněny i vaše originální výsledky). **Dokážete okomentovat, jestli konjugace s LPE znamená „jen“ lepší cílení UDCA na hepatocyty nebo se jedná o změnu PD parametrů UDCA vlivem konjugace? Neuvažovali jste porovnat účinky konjugátu se samotnou UDCA na vašich modelech?** UDCA byla použita pro srovnání jen u některých dílčích experimentů (TNF $\alpha$ ).

- **Předpokládáte na základě vašich výsledků zásah UDCA-LPE do metabolismu nebo transportu fosfatidylcholinu**
- Probíhaly/probíhají klinické studie s chenodeoxycholovou kyselinou s cílem sledovat případný vliv na GLP1. Výsledky zatím nebyly kompletně prezentovány. CDCA má přitom nízkou afinitu k FXR. **Čím si lze tedy vysvětlit její hypotetizovaný účinek v těchto klinických studiích?**

### **Hodnocení publikační aktivity doktorandky**

Doktorandka dokládá publikační aktivitu zahrnující 2 *in extenso* prvoautorské práce, dále 1 prvoautorskou práci submitovanou do J. Med. Chemistry a jednu další spoluautorskou práci (Toxicol. Lett), se souhrnným IF 16,35. Dále je doktorandka spoluautorkou 4 dalších kvalitních originálních publikací. Samotná publikační aktivita je důkazem, že doktorandka si osvojila principy vědecké práce a získávání a práce s vědeckými daty i publikování výsledků. Práce jistě prošly náročným oponentním řízením redakcemi příslušných časopisů a jejich vědecký přínos a hodnota je tedy prokázána.

**Závěr:** Z celé práce je patrné soustředěné výzkumné zaměření autorky na téma žlučových kyselin jako ligandů jaderných receptorů zapojených do patogeneze řady onemocnění. Z práce i z publikací je zřejmé, že autorka si dobře osvojila použité metody výzkumu a odvedla velký kus

poctivé vědecké práce. Autorka přinesla nové originální poznatky v oblasti výzkumu signalizace, vztahu struktury a účinku a protizánětlivé aktivity derivátů žlučových kyselin. Cíle práce byly splněny, **předloženou disertační práci považuji, co se týká požadavků standardně kladených na disertační práce, za vynikající a práci doporučuji k obhajobě.** Mgr. Štefela prokázala schopnost samostatné tvůrčí vědecké činnosti. **Na základě úspěšné obhajoby doporučuji udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.**

doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

*zástupce přednostky, Farmakologický ústav LF, Masarykova univerzita*

*Masarykův onkologický ústav, Brno*

*Kamenice 5, 625 00, Brno*

*jurica@med.muni.cz*

*tel. 549 494 531*

**MUNI  
MED**