

## Posudek školitele

### **Průběh studia**

Mgr. Alžběta Horvátová začala studium v doktorském studijním programu Farmakologie a toxikologie v roce 2016 pod mým vedením. Název její doktorské práce zněl "Klinické a experimentální aspekty ligandů nukleárních receptorů". Na základě výsledků byl později název její práce pozměněn na název „Nové deriváty žlučových kyselin jako slibný terapeutický přístup pro jaterní a metabolické onemocnění“.

V roce 2020 přešla do kombinované formy studia a je zaměstnána na projektu H2020 EDCMET jako junior researcher.

V roce 2017 pracovala 4 měsíce v rámci programu ERASMUS na pracovišti Institute for Regenerative Medicine and Biotherapy, INSERM, Montpellier, France (školitelka Dr. Sabine Gerbail-Chaloin).

Před tím v rámci pregraduálního studia pracovala na Heidelberg University v Německu v rámci 6měsíční stáže (školitelka Dr. Walee Chamulitrat).

V listopadu 2018 složila státní zkoušku z farmakologie.

V roce 2019 získala povolení práce se zvířaty podle paragrafu 15d (3) zákona č.246/1992 Sb. Na ochranu zvířat proti týrání.

V roce 2021 úspěšně žádala o stipendium u Fulbright programu česko-amerických vzdělávacích výměn pro její vyzvanou pracovní stáž na Mayo Clinic, školitelka Dr. Petra Hiršová. Tato stáž se uskuteční v termínu říjen 2021 až duben 2022.

### **Vědecká práce**

Od začátku se zabývala dvěma projekty v rámci, kterých charakterizovala a studovala vliv nových steroidních ligandů Farnesoidního X receptoru (FXR) jako potencionálních léčiv při zánětlivých onemocněních jater.

V prvním případě studovala látku Ursodeoxycholyly lysophosphatidylethanolamide (UDCA-LPE) ve spolupráci s Dr. W. Chamulitrat. Z této spolupráce vznikla publikace v časopise Eur J Pharmacology.

V dalších letech vyvíjela nové potencionální ligandy FXR receptoru na základě testování knihoven modifikovaných žlučových kyselin syntetizovaných skupinou Dr. Kudové v Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR. Celkem bylo testováno asi 50 látek. Ve skupině alkylovaných steroidních látek objevila látky s unikátními vlastnostmi (BPAR1 agonisté/FXR antagonisté). Tyto výsledky byly publikovány v časopisech J Steroid Biochem Mol Biol a Frontiers in Pharmacology poté, co byla opuštěna možnost jejich patentování. Další in vivo data s nejlepší kandidátní látkou MI-172 ještě nebyly publikovány.

Současně se podílela na testování přírodních látek izolovaných skupinou Prof. Cahlíkové. Tyto data rovněž byly zvažovány pro patentové řízení a dosud nebyly publikovány.

V rámci stáže u Dr. Sabine Gerbail Chaloin, Mgr. Štefela zavedla model kokultur THP-1 makrofágů s HepaRG buňkami. Tento model rovněž ještě nebyl publikován.

Přestože Mgr. Štefela publikovala 3 prvoautoské práce, hlavní část jejich výsledků čeká na publikaci.

### **Prezentace výsledků**

V roce 2018 a 2019 se zúčastnila Postgraduální a postdoktorantské konference organizované Farmaceutickou fakultou Karlovy University v Hradci Králové.

V roce 2018 se zúčastnila EMBO Workshop on Nuclear receptors and biological networks, Kolybari, Řecko a 68. Česko-Slovenských farmakologických dnů v Hradci Králové.

V roce 2017 se zúčastnila 2<sup>nd</sup> German Pharm-Tox Summit, Heidelberg, Germany s vyzvanou přednáškou.

V letech 2018-2020 získala a řešila grant Grantové agentury University Karlovy s názvem Co-culture of human macrophages with hepatic cells as a new model of liver inflammatory pathologies jako hlavní řešitelka.

Mgr. Štefela publikovala následující prvouautorské publikace:

Horvatova A, Utaipan T, Otto AC, Zhang Y, Gan-Schreier H, Pavek P, Pathil A, Stremmel W and Chamulitrat W (2018) Ursodeoxycholyly lysophosphatidylethanolamide negatively regulates TLR-mediated lipopolysaccharide response in human THP-1-derived macrophages. *European journal of pharmacology* 825:63-74. Ursodeoxycholyly lysophosphatidylethanolamide negatively regulates TLR-mediated lipopolysaccharide response in human THP-1-derived macrophages. *Eur J Pharmacol.* 2018 Apr 15;825:63-74.

Stefela A, Kaspar M, Drastik M, Holas O, Hroch M, Smutny T, Skoda J, Hutníková M, Pandey AV, Micuda S, Kudova E, Pavek P.  $3\beta$ -Isoobeticholic acid efficiently activates the farnesoid X receptor (FXR) due to its epimerization to  $3\alpha$ -epimer by hepatic metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 Sep;202:105702.

Alzbeta Stefela, Miroslav Kaspar, Martin Drastik, Thales Kronenberger, Martin Dracinsky, Blanka Klepetarova, Stanislav Mičuda, Eva Kudova and Petr Pavek. (E)-7-ethylidene-lithocholic acid (7-ELCA) is a potent dual farnesoid X receptor (FXR) antagonist and GPBAR1 agonist inhibiting FXR-induced gene expression in hepatocytes and stimulating glucagon-like peptide-1 secretion from enteroendocrine cells. *Frontiers in Pharmacology* 2021

Celkem je spoluautorkou osmi publikací.

### ***Pedagogická práce***

Mgr. Štefela se podílela několika seminářích při výuce studentů programu Bioanalytická laboratorní diagnostika ve zdravotnictví týkající se farmakologie a toxikologie návykových látek.

Mgr. Štefela se podílela a podílí na školení pregraduálních studentek při vykonávání jejich diplomových experimentálních prací.

### ***Shrnutí***

Mgr. Štefela je výbornou vyzrálou vědeckou pracovnící s bohatými vědeckými i experimentálními zkušenostmi. Především bych vyzdvihnul šíři jejích experimentálních dovedností a schopnost syntézy velkého množství vědeckých informací pro samostatné směřování vědeckých projektů.

Z tohoto důvodu doporučuji oborové radě přijmout její doktorskou práci k obhajobě.

V Hradci Králové 5.9.2021

Profesor PharmDr. Petr Pávek, PhD  
Školitel  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Karlovy Univerzita