

## OPONENTSKÝ POSUDEK

na dizertační práci Mgr. Ley Njcky Wojnarové (1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze), studijní program Farmakologie a toxikologie, „**Pharmacological perspectives and clinical benefits of SIRT1 and AMPK activators and inhibitors in inflammatory and oxidative stress in the liver**“

---

Dizertační práce autorky se opírá zejména o výsledky čtyř publikací otištěných (jedna čerstvě přijatá) v časopisech s impakt faktorem. Mgr. Wojnarová je první autorkou u dvou publikací, u dalších je autorkou druhou a třetí. Dále je mgr. Wojnarová spoluautorkou 1 publikace, která s předkládanou prací přímo nesouvisí. Sumární IF publikovaných prací autora je 16.66, což je vysoce nadprůměrné číslo.

Předkládaná práce má adekvátní formu i obsah (cca. 60 stran vlastního textu, a více než 100 citací k danému tématu ze světové odborné literatury). Práce je psána v angličtině a je zpracovaná a řazena běžně používaným způsobem psaní vědeckého díla, tj. v kapitolách: Úvod, Cíl práce, Metodika, Výsledky, Diskuse, Závěr a Literatura.

Autorka si zvolila téma z oblasti hepatoprotektiv s cílem upřesnit mechanismus účinku resveratrolu související s aktivací sirtuinu 1 a AMP-aktivované proteinové kinázy. Dizertační práce se soustřeďuje na objasnění úlohy SIRT1 a AMPK v procesu hepatoprotekce na zvířecím modelu chemického poškození jaterních buněk *in vivo* a *in vitro*.

V první části „Úvod“ autorka na cca. 14 stranách podává přehled o experimentálních hepatotoxických modelech, fyziologických a patofyziologických účincích SIRT1 a AMPK a jejich aktivátorech (resveratrol, metformin a další).

Cíle práce jsou stanoveny poměrně jasně a jsou v souladu s publikovanými pracemi, i když je nutno přiznat, že v publikovaných pracích jsou jednotlivé cíle stanoveny poněkud přesněji a v lepším souladu s provedením vlastních experimentů. Dalším důležitým cílem práce bylo vyvinutí nových experimentálních metod.

Část „Metody“ obsahuje podrobný popis zvolených metodik odpovídajících vědeckému způsobu práce. Použité metody zahrnují jak *in vivo* tak *in vitro* experimenty a jejich šíře a počet svědčí o rozsáhlosti experimentální práce.

Část „Výsledky“ shrnuje publikované výsledky v ucelené formě a v logicky návazných krocích. Nicméně bych zde ocenil jistý závěr či krátké shrnutí výsledků pro jednotlivé části experimentální práce. Přeci jen výsledky získané během několika let intenzivní činnosti by zasluhovaly lepší shrnutí v uvedení do celkového kontextu. Toto bych zdůraznil především v kontextu závěrů této práce, které jsou poměrně neurčité a nenabízí např. alternativní vysvětlení.

Diskuse na necelých 6 stránkách popisuje získané výsledky včetně jejich kritického zhodnocení v porovnání s pracemi jiných autorů. Vzhledem k tomu, že tyto publikace byly otištěny vesměs v časopisech se solidním impakt faktorem, je nepochybné, že tyto výsledky jsou

do jisté míry unikátní. Relativně velké množství publikací in-extenso dává samo o sobě záruku, že prezentované výsledky jsou kvalitní a zapadají do kontextu poznání ve zkoumané oblasti a že si autorka osvojil metody vědecké práce.

V poslední části, „Závěr“, autorka prezentuje nejdůležitější závěry, které byly v jednotlivých pracích publikovány. V této části bych očekával především jasné odpovědi na hypotézy, které si autorka na začátku stanovila. Závěry by měly být stručné a jasné tak, aby bylo zřejmé, co je největším přínosem této práce. Takto formulované závěry mi do jisté míry chybí, včetně možného praktického přesahu publikovaných výsledků.

#### **Formální a obsahové připomínky:**

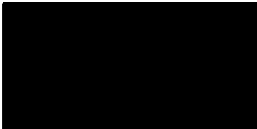
1. V autoreferátu chybí přehled dalších aktivit autorky, tj. aktivní účasti na konferencích, publikace přehledových článků v českém jazyce, zahraničních stáží a dalších významných skutečností souvisejících s postgraduálním studiem, které autorka během svého studia absolvovala či se jich zúčastnila.
2. V práci chybí seznam grafů, obrázků a tabulek.
3. Popis SIRT1 aktivátorů je velmi stručný a chybí popis SIRT1 inhibitorů.
4. Obdobně, chybí diskuse nad možnostmi ovlivnění AMPK.
5. Popis dostupných hepatotoxických modelů je nekompletní.
6. Shrnutí „Liver diseases“ na 7 řádcích považuji za nedostatečné vzhledem k tématu této práce.
7. Autorka publikovala výhradně v časopisech české provenience (Physiological Research a Biomedical Papers). Domnívám se, že by bylo vhodné opustit cestu nejmenšího odporu a pokusit se publikovat v zahraničních časopisech, které nemají vazbu (např. recenzentů) na autory.
8. Kvalita grafů v prezentované disertační práci je bohužel nižší a grafy tak nejsou dobře čitelné.
9. V žádné ze studií nebyla zkoumána (prezentována) dávková závislost léčby, která by mohla potvrdit či vyvrátit platnost prezentovaných výsledků.
10. Statistická analýza výsledků se jeví jako nedostatečná. V případě, že porovnáváme více „léčených“ skupin, které jsou vzájemně závislé, nemůžeme si vždy vystačit s jednoduchou analýzou rozptylu a je třeba použít složitější statistické metody (např. dvojcestná ANOVA). U některých grafů se navíc zdá, že parametrický test nemohl vůbec být použit (např. 13E).
11. U grafů většinou chybí popis, jakých statistickým testem (korekcí) byly výsledky zpracovány.
12. Kapitola „Závěr“ by měla jasně a stručně shrnout pozorované výsledky a vyzdvihnout jejich význam.

### Otázky:

1. Jaké jsou praktické dopady vaší práce např. pro vývoj nových hepatoprotektiv?
2. Mohla by autorka více rozvést svůj závěr „...pharmacologic modulation of AMPK and SIRT1 activity could be a future major step in the understanding of DILI.“?
3. V úvodu autorka cituje, že „...multiple risk factors have been found to be associated with an increased susceptibility to idiosyncratic DILI...“. Které to jsou?
4. V této disertační práci bych očekával přehled hepatoprotektiv. Jaká hepatoprotektiva jsou v současné době používána ve světě a s jakým úspěchem?
5. Prosím o vysvětlení u těch grafů, kde jsou prezentovány relativní hodnoty, jak byly počítány S.E.M. u kontrolních a léčených skupin (zejména od grafu 10 dále).

### Závěr:

Mgr. Lea Njeka Wojnarová ve své disertační práci prokázala odborné znalosti a schopnost kvalitní práce ve vědecko-výzkumné oblasti. Dizertační práce řeší aktuální téma a má dostatečnou věcnou i formální úroveň. Použité metody a postupy jsou standardní v oblasti farmakologie hepatálního poškození a svědčí o schopnosti autora samostatně vědecky pracovat. Autorka publikovala během svého studia 5 prací v českých časopisech s IF (2 x jako první autor) a není pochyb o tom, že si autorka velmi dobře osvojila způsoby vědecké práce. Originální publikace v těchto časopisech jsou kvalitní a splňují požadavky pro úspěšné ukončení doktorského studijního programu. Ačkoliv je disertační práce velmi stručná a soustředí se zejména na představení publikovaných dat, **doporučuji, aby disertační práce Mgr. Ley Njegy Wojnarové byla v případě úspěšné obhajoby a zodpovězení otázek oponentů přijata jako doklad úspěšného doktorského studia v oboru Farmakologie a toxikologie a byl mgr. Wojnarové udělen titul Ph.D.**

  
doc. MUDr. Martin Votava, Ph.D.

V Praze dne 16. března 2022

