

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2023

Autor/ka práce: **Júlia Minarovičová**

Vedoucí práce: prof. PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

Konzultant/ka: Mgr. Lukáš Konečný

Oponent/ka: doc. RNDr. Jakub Hofman, Ph.D.

Název práce: **Porovnanie agregácie doštičiek u zdravých dobrovoľníkov**

Rozsah práce: 89 stran, 49 obrázků, 13 tabulek, >90 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | výborná |
| b) Náročnost použitých metod: | výborná |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | výborná |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | výborné |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | velmi dobrá |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | výborná |
| i) Splnění cílů práce: | výborné |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | velmi dobré |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | velmi dobrá |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | výborná |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

V předložené diplomové práci autorka studuje účinek sedmi induktorů agregace krevních destiček s/bez následné aplikací(e) tří klinicky používaných protideštičkových léčiv a 4-methylcatecholu. Práce je logicky členěna, jazyková úroveň je poměrně vysoká. Vyskytuje se malé množství překlepů nebo nesprávných formulací, výrazně slabší je pouze úroveň interpunkce. Obsah teoretické části koreluje s obsahem části experimentální, přičemž experimentální rozsah práce je nadstandardní. Výsledky jsou pečlivě popsány, diskuze dosažených výsledků by mohla být rozsáhlejší. Po obsahové ani grafické stránce k práci nemám žádné zásadní výhrady. Celková úroveň práce je vysoká a ačkoliv obsahuje jen jednu metodiku, zasluhuje si, dle mého názoru, uznání jako práce rigorózní.

Dotazy a připomínky:

Připomínky:

1) Ačkoliv jsou citace v textu vedeny konzistentně, doporučil bych běžnější formu odkazu před tečkou, ne za tečkou.

- 2) V úvodu (sekce 2) bych více zdůraznil studium vlivu věku a pohlaví na agregační parametry.
- 3) Výraz "buňky obrovských rozměrů" zní poněkud zvláště až úsměvně (str. 13).
- 4) Některé citace by mohly být aktuálnější. Např. spojení "nedávne štúdie však ukázali rezistenciu" s odkazem na zdroj z roku 2007 nepůsobí přesvědčivě.
- 5) Pro prasugrel uvádíte, že "farmakokinetické liekové interakcie prebiehajúce na CYP450 neboli popísané" (str. 23). V SPC pritom tyto informace figurují.
- 6) "Genetické polymorfizmy izoenzymov ABCB1 či génu transportéra p-glykoproteínu" (str. 35). Zde jste pravděpodobně měla na mysli genetické polymorfizmy genu kódujícího transportér ABCB1 (P-glykoprotein).
- 7) "V hlbokej mrazničke" (str. 46). Zde je ztracen správný výraz, měla jste na mysli hlubokomrazicí box.
- 8) Uvedení rozpisu experimentů ve formě sérií (zřejmě chronologicky tak, jak jste je prováděla) je nešťastné (sekce 5.4). Opakování jednotlivých variant se objevuje někdy konzistentně v jedné sérii, jindy v různých sériích, a znesnadňuje tak odhad počtu nezávislých opakování. Z toho vychází také má poměrně zásadní výtka - z výčtu se mi zdá, že většina variant byla prováděna pouze ve dvou nezávislých opakování. Všechny biologické experimenty musí být provedeny minimálně 3x, aby měly dostatečnou vědeckou robustnost a vypovídací hodnotu. Rovněž statistickou analýzu je možné realizovat až od tří nezávislých opakování a výše, jinak neposkytuje relevantní data. Exaktní uvedení počtu nezávislých opakování v práci chybí, stejně jako informace o statistickém testu pro dané experimenty (v sekci 6 je sice vyjmenováváte, ale není jasné, v kterých obrázcích se který daný test objevuje - tato informace by měla být buď součástí legendy nebo podrobněji popsána v sekci 6).
- 9) Koncentrace některých induktorů nebo antiagregačních látek nejsou konzistentní mezi jednotlivými variantami. Působí to neuspořádaným dojmem, doporučil bych vybrat jednu nebo více koncentrací a ty pak následně aplikovat v průběhu celé práce.
- 10) Na straně 57 uvádíte, že "najslabšia, avšak stále významná inhibícia bola dosiahnutá 20 μM koncentraciou 4-MC.". V obr. 16 však statistické porovnání k variantě kolagen 1 $\mu\text{g/ml}$ chybí, a tudíž tento závěr není možné vyvodit. Asi jde o chybu a ne záměr, protože v předchozím podobném obr. 14 takovéto srovnání provedeno je.
- 11) V řadě obrázků máte na ose y AUC, nikde však není uvedena jednotka, v které je AUC vyjádřena. Tato informace by pro vědeckou správnost měla být zmíněna, např. v sekci 6.
- 12) Na str. 80 se snažíte srovnávat potenci některých induktorů/inhibitorů agregace, což mi nepřijde vhodné s ohledem na to, že testujete vždy jen jednu nebo dvě koncentrace. Každá látka/léčivo mohou mít zcela jiné plazmatické hladiny, bez jejich znalosti a také znalosti kvantitativního parametru indukce/inhibice agregace (jako např. IC50) mi přijdou pokusy o srovnání odvážné až neadekvátní.
- 13) Úroveň diskuze by mohla být sifnikantně lepší, větší část tvoří opakování teoretického úvodu a výsledků a až poslední kratší část vyhovuje definici diskuze.

Dotazy:

- 1) V diskuzi uvádíte, že koncentrace testovaných léčiv/látek byly vybrány na základě předchozí studie. Vzhledem k esenciální důležitosti tohoto parametru pro relevantnost závěrů by mě zajímalo, jak a na základě jakých faktorů byly koncentrace v předchozí studii vybírány? Jsou použité koncentrace klinicky relevantní ve vztahu k C_{max} ?
- 2) Máte nějaké vysvětlení, proč úroveň indukce agregace vykazovala závislost na věku u koncentrace AA 60 μM a ne u 200 μM (Obr. 39)? Dále by mě zajímalo, jak si vysvětlujete velmi výraznou korelaci mezi věkem a sníženou odpovědí na vorapaxar u 1 μM koncentrace

a absenci tohoto jevu u 5 uM koncentrace (Obr. 44)? Spíše bych očekával, že dané závislosti na věku budou koncentračně nezávislé.

3) Z Vašich dat vyplývá, že reakce na AA a TRAP s věkem klesala. Vzhledem k tomu, že k výskytu trombóz jsou náchylnější spíše senioři, čekal bych opačný trend. Máte pro to nějaké vysvětlení? Mohla by tuto korelaci u starší populace vyvážit vyšší aktivita jiných endogenních působků indukujících agregaci destiček?

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

25. května 2022

podpis oponenta/ky