



UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Vědecké oddělení

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Univerzita Karlova

Věc: **OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE ING. HANY LAŠTŮVKOVÉ**

Název práce: **„Farmakologická regulace homeostázy žlučových kyselin u experimentální nealkoholové steatohepatitidy“**

Dizertační práce Ing. Laštůvkové byla vypracována pod odborným vedením školitele Prof. MUDr. Stanislava Mičudy, Ph.D. na Ústavu farmakologie Lékařské fakulty v Hradci Králové, UK. Sepsána je na 66 stranách ve formě teoretického úvodu, definování cílů, a následně představením tří prací, z nichž u dvou je studentka první autorkou, u jedné pak spoluautorkou. Součástí vlastního textu předložené práce je 7 obrázků, publikované manuskripty jsou uvedeny v plném textu formou příloh. Práce je psána v češtině, srozumitelnou formou a v nezbytných logických návaznostech. Přestože se jedná o poměrně složitou a komplexní problematiku, studentka se s jejím představením vypořádala velmi elegantně a výhodně využila i přehledné obrázky a schémata, které čtenáři pochopení textu usnadňují.

O kvalitě dizertační práce svědčí tři přiložené publikace. Dva manuskripty, u nichž je studentka první autorkou, byly publikovány v r. 2021 v časopise International Journal of Molecular Sciences (IF = 5,923; Q2/AIS), resp. v r. 2023 v Toxicological Sciences (IF = 3.8; Q1/AIS). Třetí, společnický manuskript byl publikován ve Frontiers in Pharmacology (IF = 5.6; Q1/AIS). S ohledem na to, že všechny tyto publikace, které jsou zahrnuté v předložené dizertační práci, prošly detailním recenzním řízením v kvalitních impaktovaných časopisech, nemám k vlastním výstupům žádné výhrady ani zásadní připomínky a práci hodnotím jako velmi zdařilou.

Na studentku mám nicméně následující dotazy:

1) Ve Vaší studii s labetalolem podaným myším s cholestázou vyvolanou estrogenem prokazujete indukci Mrp4 transportéru za hlavní mechanismus přesunu žlučových kyselin z hepatocytů do plazmy, kde dochází k jejich kumulaci. Je tento efekt specifický pro labetalol, resp. závislý i na kombinované inhibici β_1 a též α_1 receptorů nebo by mohl probíhat i u β_1 selektivních blokátorů? Pozorovali jste jej i u karvedilolu studovaného ve vaší další práci? Uvádíte, že by v případě terapie preeklampsie bylo vhodné monitorovat vzestup plazmatické koncentrace žlučových kyselin a případně zvolit alternativní antihypertenzivum. Bylo by na základě Vašich poznatků možnou volbou nějaký jiný (i selektivní) β_1 blokátor, nebo se jedná ohledně indukce Mrp4 o určitý „class effect“?

2) Ve Vaší práci s karvedilolem podávaným myším s NASH prokazujete významný protizánětlivý a antifibrotický účinek karvedilolu. Bylo by dle Vašich poznatků reálné, že by toto léčivo mohlo

představovat možnou terapeutickou variantu i pro zlepšení průběhu a následků zánětlivých procesů u dalších jaterních onemocnění včetně virových hepatitid?

3) Za velmi zajímavé považuji i Vaše poznatky týkající se role střevní mikroflory na metabolom žlučových kyselin. Zaujala mě i v úvodu Vaší práce citovaná studie, kde transplantace střevní mikroflóry z myši vedla k rozvoji jaterního poškození, a naopak vhodná změna bakteriálního zastoupení v mikroflóře může pozitivně ovlivnit metabolom žlučových kyselin a vést k úpravě jaterních funkcí. Existuje nějaká studie, kde by byly hodnoceny změny metabolomu žlučových kyselin v klinických podmínkách u pacientů po transplantaci stolice, prováděné např. i po transplantaci kostní dřeně? Je možné, že by tento přístup přinesl i ochranný vliv pro jaterní parenchym v případě jinak poměrně zatěžující cytotoxické protinádorové terapie?

Předložená disertační práce dle mého názoru plně splňuje požadavky na závěrečnou práci tohoto charakteru, a proto ji jednoznačně doporučuji k obhajobě.

V Hradci Králové 20.1.2025

doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

Katedra farmakologie a toxikologie

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta