

## Oponentský posudek

Mgr. Helena Svobodová

### „Význam exprese vybraných leukocytárních a trombogenních markerů v procesu aterogeneze“

Práce Mgr. Heleny Svobodové „Význam exprese vybraných leukocytárních a trombogenních markerů v procesu aterogeneze“ má celkem 95 stran rozdělených do 9 kapitol se 4 obrázky a 6 obsáhlými tabulkami. Reprezentuje u nás zcela originální přístup stanovení exprese molekul na povrchu buněk, které hrají významnou úlohu v aterogeneze a jejích klinických komplikacích. Práce je uvedena rozsáhlým literárním přehledem (142 citací), který je uspořádán velmi dobře. Výjimku bych viděl v citování některých přehledných článků místo práce původní. Příkladem může být citování nálezu klíčové úlohy LDL receptoru na povrchu monocytů pro iniciaci aterogenního procesu, kde místo původní práce Goldsteina a Browna (za který byla udělena Nobelova cena), je citovaná novější přehledová práce z časopisu speciálně určeného pro literární přehledy.

Po řadě let studií koncentrací volných molekul specifických receptorů monocytárních a endoteliálních buněk a trombocytů provedených na mnohých pracovištích ve světě, které nepřinesly prakticky žádný posun ve znalostech aterogenního procesu, použila autorka u nás zcela originální přístup stanovení exprese těchto důležitých celulárních struktur pro rozvoj aterosklerózy a jejích klinických komplikací. Dokumentuje, že terapie hyperlipoproteinémie, ale i terapie diabetu, výrazně snížila expresi receptorů, které rozhodují o adhezibilitě monocytů k cévnímu endotelu, jejich průniku do subendoteliálního prostoru a eventuálnímu vývoji v rezidenční makrofágy a pěnové buňky. Na rozdíl od literárních údajů, které v podobném uspořádání prezentují výsledky nejednoznačné, autorka našla jednoznačný pozitivní vliv hypolipemické terapie statiny a správně dovozuje, že tyto změny souvisejí s dalším pozitivním vlivem statinů přesahujícím vliv regulace endogenní syntézy cholesterolu a tvorbu specifických apoB, E receptorů na povrchu buněk. Podobně i studium exprese povrchových receptorů trombogenních molekul vykazovalo u většiny signifikantní zlepšení akutního stavu po terapii hyperlipoproteinémie a diabetu a tedy snížení pravděpodobnosti tvorby primárního mikrotrombu.

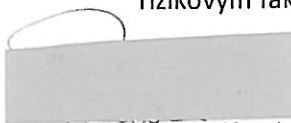
Vedle stanovení exprese povrchových molekul autorka zvolila podstatně složitější analýzu regulace tvorby některých těchto specifických receptorů. Zavedla metody ke stanovení koncentrace specifické RNA k analýze rychlosti jejich syntézy. Výsledky této části práce jsou daleko obtížněji interpretovatelné, nejsou většinou v souvislosti s výsledky exprese těchto receptorů na povrchu buněk. Je velmi pravděpodobné (a autorka také tuto možnost předpokládá), že poměrně složité metody nutné k izolaci jednotlivých skupin buněk výrazně ovlivňují zjištěné hodnoty koncentrace RNA. Obecně platí, že pro taková stanovení je nutná minimální doba přežívání analyzovaných buněk mimo organismus se změněným extracelulárním prostředím, dodávkou kyslíku a intaktní homeostázy sledované buňky in vivo.

Závěry jsou formulovány velmi střízlivě a odpovídají nálezům práce. Správně předpokládají úlohu NFκB a TNFα v terapiích velmi rozšířených poruch vztahujících se k riziku kardiovaskulárních nemocí.

Práce zcela splňuje požadavky kladené na disertační práci; výsledky byly publikovány v celkem 9 pracech (včetně abstrakt), ve kterých je kandidátka v 5 případech jako první autor. Všechny výsledky obsažené v disertační práci jsou pak publikovány ve 2 rozsáhlejších publikacích s impakt faktorem.

Doporučuji proto oborové radě fyziologie a patofyziologie člověka předloženou disertační práci schválit.

Na autorku disertační práce mám jednu otázku: je mírná hyperhomocysteinémie skutečně rizikovým faktorem aterosklerózy?

A grey rectangular box redacting the signature of Prof. Ing. Rudolf Poledne, CSc.

Praha, 21. dubna 2010

Prof. Ing. Rudolf Poledne, CSc.