

## OPONENTSKÝ POSUDEK

na disertační práci Mgr. Gabriely Karlasové **„Studium potenciálního významu pravastatinu v prevenci cholestatického poškození jater“**

Dizertační práce autorky se opírá o výsledky 2 publikací otištěných v zahraničních časopisech s Impact Factorem. Mgr. Karlasová je první autorkou u obou publikací. Dále je Mgr. Karlasová spoluautorkou 6 publikací s Impact Factorem, které nejsou zahrnuty v dizertační práci. Sumární IF publikovaných prací autorky je 17,2.

Relativně velké množství kvalitních publikací dává samo o sobě záruku, že prezentované výsledky jsou kvalitní a zapadají do kontextu poznání ve zkoumané oblasti a že si autorka osvojila metody vědecké práce.

Předkládaná práce má adekvátní formu i obsah (134 stran vlastního textu, 42 stran výsledkové a diskuzní). Práce je psána v češtině 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 významné téma z oblasti pleiotropních účinků pravastatinu s cílem odhalit protektivní účinek léku a jeho mechanismy v prevenci jaterního poškození u chronické jaterní cholestázy.

V první části „Úvod“ autorka na cca. 40 stranách podává přehled o biochemické funkci jater, zejména s ohledem na transportní systémy, metabolismus žlučových kyselin, cholesterolu a železa. Toto rozdělení je logické a autorka se soustředí na přesný a úplný popis jejího výzkumu s použitím aktuálních literárních citací. Cíl práce včetně oblastí s detailním zaměřením výzkumu je definován jasně a věcně. Metody práce jsou popsány adekvátně podrobně. Část „Výsledky“ shrnuje publikované výsledky v ucelené formě. Vzhledem k tomu, že tyto výsledky byly otištěny v časopisech se solidním impakt faktorem, je nepochybné, že jde o data unikátní. Diskuse na 12 stránkách popisuje rozbor získaných výsledků.

Experimentální práce přinesly řadu zajímavých a hodnotných výsledků. Zatímco ve skupině BDO-P1 byl pozorován pokles plazmatických koncentrací ŽK, bilirubinu a cholesterolu a proliferační a fibrotické změny byly v porovnání s BDO skupinou zmírněny, ve

skupině s vyšší dávkou pravastatinu byla zaznamenána zvýšená mortalita a výsledky biochemických a histologických šetření byly v porovnání s BDO zhoršeny.

Změny biochemických a histologických parametrů byly ve skupině neléčených zvířat s podvazem žlučovodu (BDO) v souladu s údaji uvedenými v literatuře a potvrdily správnost zvoleného modelu.

### **Připomínky:**

Vyjma minimálního počtu překlepů nemám k předložené práci kritických připomínek.

### **Dotazy:**

1. Hepatotoxicitu léčiv, přímá či nepřímá je jednou z nejčastějších příčin stažení léčiv z trhu. Pravastatin, podobně jako další zástupci statinů, může vést ke zvýšení hladin jaterních transamináz a poškození jater. V klinické praxi přitom vznik hepatotoxicity po pravastatinu neumíme predikovat. Hepatotoxický účinek pravastatinu se projevil ve skupině zvířat s dávkou 5mg/kg. Není potenciální hepatotoxicita pravastatinu limitujícím faktorem pro uvažované použití v rámci prevence nepřímé cholestázou navozené hepatopatie?
2. Porovnáním skupin BDO-P1 a BDO-P5 nevidím logicky očekávanou závislost na dávce pro expresi Cyp7a1, Cyp8b1, FXR/SHP, LRH-1 a PPAR- $\alpha$ , které jsou označeny jako hlavní molekulární příčiny příznivých biochemických změn (pokles koncentrace žlučových kyselin u cholestatických zvířat) ve skupině BDO-P1. Přestože rozdíl v expresi těchto cílů nebyl statisticky hodnocen, významné rozdíly mezi skupinami BDO-P1 a BDO-P5 neočekávám. U BDO-P5 došlo naopak k zhoršení exkreční funkce jater, které je autorkou odůvodněno jako důsledek down-regulace kanalikulárních transportních proteinů Bsep a Mrp2. Exprese Mrp2 byla však u BDO-P1 a P5 také velmi podobná. Jaké vidí autorka vysvětlení pro rozpor mezi výsledky na molekulární úrovni a biochemické úrovni vedoucí až k veliké mortalitě ve skupině BDO-P5. Nezpochybňují tato porovnání dávkové závislosti identifikaci molekulárních příčin sledovaného účinku pravastatinu?

### **Závěr:**

Mgr. Gabriela Karlasová ve své dizertační práci prokázala vynikající odborné znalosti a schopnost kvalitní práce ve vědecko-výzkumné oblasti. Dizertační práce má vysokou věcnou i formální úroveň s jen malým množstvím překlepů. Autorka publikovala během svého studia 8 prací v zahraničních časopisech s IF (2 x jako první autor) a není pochyb o tom, že si velmi dobře osvojila způsoby vědecké práce. Originální publikace v renomovaných časopisech splňují požadavky pro úspěšné ukončení doktorského studijního programu.

**Dizertační práci plně doporučuji v předložené formě k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby doporučuji přidělení titulu Ph.D. za jménem.**