

Posudek dizertační práce ing. Zuzany Havlínové

Oborová rada farmakologie

Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

Disertační práce ing. Zuzany Havlínové s názvem *Metabolická dráha arginin-oxid dusnatý a možnosti jejího farmakologického ovlivnění u akutních a chronických onemocnění dýchacích cest* byla předložena oborové radě farmakologie na Lékařské fakultě UK v Hradci Králové.

Práce je experimentálního charakteru, je napsána na 180 stranách, obsahuje 53 grafů původních výsledků, přes 220 referencí a 3 přílohy.

Cílem práce bylo zavést model bakteriálním lipopolysacharidem indukovaného akutního poškození plic u potkana Wistar a model ovalbuminem indukovaného alergického zánětu dýchacích cest u potkana Brown-Norway. Na obou modelech bylo cílem sledovat změny v metabolické dráze arginin – oxid dusnatý pomocí detekce markerů zánětu, např. oxidu dusného, koncentrací argininu a genové a proteinové exprese enzymů a transportérů účastnících se na této dráze.

Druhým cílem bylo sledovat farmakokinetiku inhibitoru arginináz N ω -hydroxy-nor-argininu (norNOHA) a jeho biologickou dostupnost u potkana.

Práce je na velmi dobré teoretické i experimentální úrovni. V obecné části čtenář nachází všechny potřebné informace týkající se dráhy arginin-oxid dusnatý.

Metodická část je taktéž vyčerpávající. Prezentace četných dat je adekvátní. Diskuse rovněž odpovídá charakteru této vědecké práce. Dizertační práce splňuje všechny formální a faktické nároky, je napsána přehledně, čtivě a téměř bez chyb.

K práci mám pouze tento komentář.

Legendy grafů by měly být pod grafy.

Za stranou 17 následují 2 volné listy.

Str. 55. Překlep v názvu housekeeping referenčního genu GAPDH.

Otázky.

1. Máte předběžné výsledky týkající se účinku norNOHA u modelu akutního poškození plic co se týče poškození nebo efektu na imunitní systém? Proč jste nesledovali tkáňovou distribuci norNOHA, např. v játrech nebo plicích?
2. Z jakého zdroje nebo publikace jste vycházeli při zavádění bakteriálního lipopolysacharidem indukovaného akutního poškození plic u potkana Wistar? V práci není odkaz. Mohla byste tento model dále specifikovat po různých typech podání?
3. Proč byl nor-arginin podáván Wistar potkanům- data v grafu 53 ?
4. Použili jste standard/normalizační protein u Western blotů, příloha 1? Použili jste ho při denzitometrické kvantifikaci cílového proteinu?
5. Jaké máte další cíle s využitím zavedených modelů? Jaké látky a léčiva hodláte studovat na těchto modelech?

Práce ing. Havlíkové je vysoké vědecké úrovni. Autorka rovněž splňuje publikační nároky pro udělení titulu PhD. V dizertační práci uvádí publikaci v časopise *Xenobiotica*, kde je první autorkou, a která zahrnuje část výsledků této disertační práce. Další výsledky budou publikovány v časopise *General Physiology and Biophysics*. Oba časopisy mají IF. Autorka tímto splňuje nároky na udělení titulu PhD ve všech směrech. Doporučuji proto její dizertační práci k obhajobě oborovou radou farmakologie.

S úctou, v Hradci Králové dne 23.1.2014

Doc. PharmDr. Petr Pávek, PhD

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Univerzita Kalova v Praze

Katedra farmakologie a toxikologie