

Oponentský posudek na disertační práci:

Mgr. Zbyněk Stráský: Možnosti ovlivnění aterogenezi u experimentální zvířecích modelů a endoteliálních buněk. Hradec Králové, 2014.

Disertační práce Mgr. Stráského má rozsah 83 stran, a dále obsahuje přílohy, obsahující kopie publikační činnosti. Koncepce práce zahrnuje abstrakt a úvod, v teoretické části přehled základních údajů o ateroskleróze, významu aterosklerózy a uplatnění v rámci funkce endotelu resp. endoteliální dysfunkce, zmiňuje vliv statinů na endotelu, stabilitu plátu a zánět cév. Samostatná stať je věnována zvířecím modelům aterosklerózy, transformujícímu růstovému faktoru beta, endoglinu (receptoru III pro TGF-beta), hemoxygenáze-1 a významu a kardiovaskulárním účinkům Spiruliny platensis. Vlastní výsledková část disertace je prezentována formou komentáře k publikovaným pracím, kde charakterizuje zdroj analyzovaných dat, tato data vysvětluje, a hlavní výsledky jsou shrnuty v textu. V diskusi jsou získané výsledky relevantně komentovány a v bodech jsou potom uvedeny v této části disertační práce jako souhrn a závěr. Relativně dostačující je soubor literárních odkazů.

Připomínky a otázky:

1. str. 13: autor správně zmiňuje, že aterosklerotické změny vynechávají některé tepny. To lze využít prakticky, např. při aortokoronárním či jiném tepenném bypassu, ale z hlediska patofyziologie aterosklerózy je tento fenomén také extrémně zajímavý. Co je známo o aktivitě endotelu a endoglinu v těchto „ušetřených“ tepnách? Lze zde zachytit také změny jako např. zvýšení TbetaRII?
2. str. 46: autor uvádí, že je v literatuře popsáno zvýšení solubilního endoglinu v souvislosti s diabetes mellitus. Podrobnosti nejsou uvedeny. Co je o této problematice známo – souvisí např. parametry kompenzace diabetes mellitus (např. hladina glykovaného hemoglobinu) se změnami solubilního endoglinu, tj. špatně kompenzovaný diabetes vede ke zvýšení, dobře kompenzovaný diabetes ke snížení? Je možné uvažovat o využití měření solubilního endoglinu k posouzení tíže aterosklerotických změn u diabetiků?
3. Jsou známy údaje o vztahu solubilního endoglinu k některým klinickým situacím, kdy dochází k prudkým a náhlým změnám výše cholesterolémie, např. při LDL-aféřeze?
4. Jak se chová solubilní endoglin při endovaskulárních intervencích, při kterých dochází k přímému působení na aterosklerotické pláty - např. při koronární angioplastice, endovaskulární implantaci srdečních chlopní?
5. str. 50: autor uvádí, že jedním z účinků extraktu Spiruliny je inhibice aktivity pankreatické lipázy, a s tím spojeného vstřebávání tuků ze střeva. Je známo, zda podávání Spiruliny vyvolává tímto mechanismem steatorrheu? karenci lipofilních vitamínů? Lze nahlížet na extrakt ze Spiruliny jako na potenciální antiobezitikum (podobné svým účinkem např. orlistatu)?
6. str. 54, 55: dávka atorvastatinu byla v experimentu na myších 50mg/kg/den. Ve srovnání s humánní medicínou je tato dávka cca min. 50x vyšší (u lidí je běžná denní dávka 20-40mg atorvastatinu denně při běžné hmotnosti pacienta). Jak byla tato dávka stanovena? Nedomnívá se autor, že pokud by byla dávka atorvastatinu supranormální, uplatnily by se spíše než hypocholesterolemizující účinky efekty mimolipidové?
7. Jaký je mechanismus, kterým atorvastatin u double knockout myši zvyšuje cholesterolémii?
8. V textu je řada drobných překlepů (např. str. 21 – řádek 2: dvakrát), řádek 6 – chybí tečka za), dále str. 25 – řádek 6 odspoda: uvedeno plátů místo plátu, str. 26 – řádek 7 odspoda: navíc tečka za játry, str. 26 – řádek 6 odspoda: chybí tečka za), str. 45 – řádek 5: kardiovaskulární místo kardiovaskulárního). Zachytil jsem drobný terminologický

nedostatek na str. 15: místo zbytky by mělo být správně uvedeno zbytky (tj. remnanty) lipoproteinů.

Závěr:

Autor prezentuje ve své disertační práci originální výsledky. Získaná data jsou diskutována kriticky a odpovídajícím způsobem. Jeho pečlivá práce je vítaným příspěvkem na poli analýzy významu jednotlivých faktorů aterogeneze a možností léčebné intervence ve snaze modifikovat kaskády aterosklerotických změn. Na základě výše uvedeného *doporučuji* disertační práci k obhajobě.

prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc.
2.4.2014