

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra biologických a lékařských věd

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Oponent/ka: **PharmDr. Eva Doleželová, Ph.D.**

Rok obhajoby: 2016

Autor/ka práce: **Kovářová Lenka**

Název práce:

Characterization of a synthetic leogigin derivate, with agonistic FXR and enhancing macrophage cholesterol efflux activity

Rozsah práce: počet stran: 83, počet grafů: 0, počet obrázků: 21,

počet tabulek: 17, počet citací: 88, počet příloh: 0

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: výborná
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: výborný
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: výborné
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Případné poznámky k hodnocení: Předložená diplomová práce dokazuje, že studentka zvládla základy práce experimentálního charakteru - práci s buněčnými liniemi, metodu Western blot a Gene reporter assay. Práce je psaná v anglickém jazyce na velmi dobré úrovni. Teoretická část je zpracována přehledně, s důrazem na zaměření práce. Studentka neodbočuje od tématu a zachovává logickou linii. Metodická část je psaná precizně a detailně, výsledky mají kvalitní grafickou úpravu a jsou řádně oddiskutovány. Vzhledem k velkému počtu zkratk používaných v textu oceňuji seznam zkratk, který značně usnadňuje orientaci v něm.

Dotazy a připomínky:

Dotazy

1) V teoretické části (str. 21) uvádíte, že LDL a VLDL částice jsou vychytávány játry přes LDL receptor a další proteiny. Uveďte, které další proteiny se podílejí na vychytávání LDL a VLDL částic z krve do jater.

2) Na str. 25 uvádíte, že recentní studie zabývající se ABCG1 transportérem přináší kontroverzní výsledky. Zatímco studie na knock-out myších uvádí, že Abcg1 podporuje (stimuluje) eflux cholesterolu, jiná studie, která využívá lidské makrofágy loadované cholesterolem prokazuje, že absence ABCG1 nevede ke snížení efluxu cholesterolu do HDL

částic. Čím si vysvětlujete tento rozdíl? Je možné, že by se u tohoto transportéru jednalo o mezidruhové rozdíly, tím pádem neinterpolovatelné na jiný druh?

3) Pro studii jste využívala mimo jiné leoligin a guggulsteron. Jaký byl zdroj těchto látek? Zatímco guggulsteron existuje v tabletách, leoligin nikoliv. Jednalo se o čisté substance?

4) Na str. 33 uvádíte, že guggulsteron, známý pro své hypolipidemcké působení, upreguluje expresi Bsep zvýšenou eliminací metabolitů cholesterolu - žlučových kyselin. Existují data, která by objasňovala jakým mechnizmem k tomuto dochází - čili jak je regulována exprese Bsep? Je hypolipidemický efekt guggulsteronu spojen se zvýšenou aktivitou (expresí) Cyp7a1, klíčového enzymu tvorby žlučových kyselin z cholesterolu a potažmo zvýšenou expresí Bsep?

5) V práci jste využívala různé koncentrace leoligin derivátu 2780 a guggulsteronu (1uM - 30 uM). Jaká je relevance těchto koncentrací ke klinicky užívaným dávkám, vzhledem k tomu, že obě látky (leoligin i guggulsteron) jsou užívány v tradiční (indické) medicíně?

6) V diskusi a závěru uvádíte potřebu dalších experimentů pro zjištění přesného mechanismu zvýšení exprese ABCA1 proteinu všemi třemi Vámi studovanými látkami. Mohla by jste nastínit, kam by měl výzkum směřovat?

Celkové hodnocení: výborně, k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové dne 25.5. 2016

.....
podpis oponentky / oponenta