

## OPONENTSKÝ POSUDEK

*Autor práce: Mgr. Michala Vařejčková*

*Název práce: Sledování vlivu statinů a solubilního endoglinu na markery endotelové dysfunkce u vybraných buněčných linií a kultur*

*Druh práce: doktorská disertační práce*

*Školitel: prof. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D.*

*Konzultant: RNDr. Ivana Němečková, PhD.*

*Pracoviště: Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova*

*Studijní program: Farmacie*

*Obor: Farmakologie a toxikologie*

Předkládaná disertační práce je středního rozsahu a je koncipována a členěna standardním způsobem. V teoretické části se autorka nejprve věnuje roli endotelu za fyziologických a patologických podmínek se zaměřením na zánět a NO. V dalších kapitolách je popsána signalizační kaskáda TGF- $\beta$ , dostupné informace o membránovém a solubilním endoglinu a základní farmakologie statinů doplněná o specifické informace relevantní k zaměření práce. Cíle a metody jsou jasně formulovány a popsány. Práce je založená na *in vitro* přístupu s užitím zejména modelu HUVEC buněk. Molekulární metody studia užití v předložené práci jsou relevantní a poměrně pestré. Ve výsledkové části autorka prezentuje výsledky *in vitro* studia účinku TNF $\alpha$ , atorvastatinu a jejich kombinací na expresi membránového endoglinu, eNOS a VCAM-1 buňkami HUVEC a tato data jsou doplněna i o stanovení solubilního endoglinu. Další část je zaměřená na vliv rekombinantního lidského endoglinu na adhezivní molekuly a markery zánětu, markery oxidačního stresu, eNOS, na membránový endoglin a na TGF- $\beta$  signalizaci. Diskuse a závěry práce odpovídají získaným výsledkům a jejich kritické analýze v kontextu současné literatury.

Formální úroveň práce odpovídá požadavkům a charakteru práce. Občas se v textu objevily známky ne zcela obratného překladu z anglicky psané literatury. Všiml jsem také několika málo nepřesností, ale většinou jde o pouze formální nedostatky (např. na str. 31, odstavec 3. se zdá, že autorka tvrdí, že inhibice eNOS vede k vazodilataci, nebo z tab. 1 na str. 35 může vzniknout dojem, že CYP 3A4 je jediným/hlavním cytochromem zodpovědným za metabolismus fluvastatinu). Nicméně celkově tyto drobnosti neubírají práci na kvalitě.

Mgr. Vařejčková je první autorkou 2 původních prací publikovaných v časopisech s IF (z toho jednou jako „*contributed equally*“) a spoluautorkou dalších 4 článků v časopisech s IF (relevantních k tématu práce), čímž spolehlivě splňuje požadavky kladené na studenty DSP.

K práci nemám zásadní připomínky, pouze dotazy, které jsou míněny spíše jako příspěvek k odborné diskusi k výsledkům práce:

1. Jak byly zvoleny koncentrace TNF $\alpha$  a atorvastatinu užití v této disertační práci a jak jsou relevantní vzhledem ke klinické situaci.

2. Při studiu účinku solubilního endoglinu na endotelové buňky byly některé výsledky významné jen při užití koncentrace 500 ng/ml. Takto vysoké koncentrace solubilního endoglinu lze očekávat hlavně u cíleně konstruovaných transgenních *in vivo* modelů, nebo byly pozorovány i u některých patologických stavů?

3. Obr. 10 na str. 56, ukazuje, že atorvastatin zvyšuje koncentrace solubilního endoglinu (samotný i v kombinaci s TNF $\alpha$ ). Vzhledem k dalším výsledkům této práce – znamená tento nálezn, že uvedený účinek statinu je „kontraproduktivní“?

4. K interpretaci výsledků analýzy exprese COX-2 - mírné zvýšení exprese by obecně v kontextu patogeneze endotelové dysfunkce bylo možné chápat jako negativní, či spíše pozitivním proces?

Závěrem lze shrnout, že Mgr. Vařejčková v průběhu svého doktorského studia dosáhla řady zajímavých výsledků, které z většiny již prošly nezávislým recenzním řízením a byly publikovány v časopisech s IF. Předloženou práci proto plně doporučuji k obhajobě jako jeden z podkladů pro udělení titulu Ph.D.

V Hradci Králové dne 17. 8. 2017

Doc. PharmDr. Martin Štěrba, Ph.D.  
Ústav farmakologie  
Lékařská fakulta v Hradci Králové  
Univerzita Karlova v Praze  
Tel. 495816312