

Oponentní posudek habilitační práce PharmDr. Jany Pourové, Ph.D. „Vliv polyfenolických látek na vaskulární systém“

Předložení habilitační práce má jeden nosný motiv – sledování efektu polyfenolických látek, zejména flavonoidů a jejich biologicky aktivních metabolitů na vazokonstrikční či vazodilatační působení. Analyzován vliv na cévy v řečišti různého kalibru – od stěny aorty, přes konduktivní tepny (koronární arterie či tepny mesenterické) až po rezistenční řečiště. Na modelu cévy s intaktním endotelem i de-endotelizovaném modelu byl prověřován účinek různých polyfenolických látek na vazodilataci, resp. vazokonstrikci. K určení podílu různých mechanismů kontrolujících aktivitu (např. prostanoidy, oxid dusnatý, adrenergní či muskarinové receptory) byly v jednotlivých modelech podávány inhibitory těchto systémů (např. inhibitory COX, blokátory muskarinových receptorů, či blokátory jednotlivých kalciových kanálů). Prověřovány byly zejména metabolity kvercetinu a jeho čtyř biologicky nejaktivnějších metabolitů. Jako neslibnější se jevila kyselina 3-(3-hydroxyfenyl) propionová, u které testy svědčí pro vazodilatační působení prostřednictvím endotelu, dále byl slibný 4-methylkatechol, působící přímo na hladký sval a konečně kyselina 3,4-dihydroxyfenyloctové kombinující oba způsoby navození vazodilatace.

Další část práce se věnovala antihypertenznímu efektu vytipovaných metabolitů kvercetinu *in vivo*. Užit model jak normotenzních, tak spontánně hypertenzních potkanů. K dosažení co nejdávějšího přiblížení se fyziologickým podmínkám, kdy se polyfenoly postupně vstřebávají z potravy, bylo testováno podání jak ve formě bolusu, tak kontinuální infuze. Vzhledem k tomu, že se metabolity vstřebávají z potravy ve vzájemné kombinaci, byl prověřován též efekt současného podávání. Antihypertenzní efekt byl doložen po aplikaci kyseliny 3,4-dihydroxyfenyloctové a zejména u 4-methylkatecholu. V kombinaci se pak efekt potencoval a doloženo též prolongované působení. Tyto metabolity byly vytipovány pro další testování. Vzhledem k omezené absorpci kvercetinu a jeho metabolitů byla testována i optimální forma aplikace, perspektivní se jevila disperze s polyvinylpyrrolidonem D12L.

V třetí části práce byl prověřován efekt jiné podskupiny polyfenolů (isoflavonů), které se užívají v čínské medicíně a u kterých se předpokládal antihypertenzní efekt. Prvý screening byl proveden na modelu *ex vivo* (opět na stěně aorty). Určeno, že biologicky aktivnější byla forma aglykonů, s tou pak bylo dále pracováno. Nejperspektivnější se jevil – pro výrazný vasodilatační účinek – biochanin A. Další testování mechanismu účinku u této látky ukázalo, že dochází k aktivaci guanylátcyklázy s vyšší nabídkou cGMP a pravděpodobně též aktivací proteinkinázy G. Naopak na efektu se nepodílí tromboxan/prostaglandinová cesta vazodilatace.

Poslední část práce byla věnována vazodilatačním účinkům flavonoliganů obsažených v silymarinu a jejich metabolitů. Zde měl významný vazodilatační efekt dominantní flavonoid silymarinu – silybin A. I tato látka vytipována pro další rozvíjení.

Práce má 88 stran, desítky vysoce kvalitních schémat i grafů, 331 citací a 6 in extenso přiložených publikací v prestižních periodících. Součástí dokumentace je i potvrzení, že byla prověřována stran případného kopírování, doložena původnost práce.

Sám, jako kliník, kardiolog se vztahem k farmakologii a patofyziologii, hodnotím práci jako velmi zdařilou, hluboce odborně fundovanou s logickými a současně kritickými závěry. Pro praxi se otevírá možnost dalšího rozvíjení poznatků a případné klinické aplikace. Též po formální stránce nemám co vytknout. Autorka nepochybně prokázala svoji odbornou i vědeckou způsobilost. Doporučuji habilitační práci akceptovat.

Na autorku mám jeden dotaz. Vazoaktivní působení na úrovni hladké svaloviny cévní stěny je závislé na nabídce cAMP a cGMP (cyklického adenosin- či guanosin monofosfátu), tedy na aktivitě adenylát cyklázy či guanylát cyklázy. V práci byl prověřován efekt některých polyfenolických látek na aktivitu uvedených cykláz a uvažováno o vazodilatačním efektu zprostředkovaným zvýšenou nabídkou cyklických nukleotidů (cAMP a cGMP). Koncentrace cAMP a cGMP je pak kontrolována aktivitou fosfodiesteráz, které hydrolyzují zmíněné cyklické nukleotidy. Je známo, že řada látek rostlinného původu (např. metylxantiny, zejm. kofein) jednotlivé fosfodiesterázy neselektivně inhibují. Můj dotaz na autora práce zní: *Byl prověřován efekt testovaných látek i na úrovni aktivace/inhibice příslušných fosfodiesteráz, které degradují cyklické nukleotidy a tak modifikují výsledný vazoaktivní efekt?*

V Praze 18. května 2021

Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Farmakologický ústav 3. LF UK Praha