



Odborný posudek doktorské dizertační práce Mgr. Diany Dimunové

Úloha UDP-glykosyltransferas vo vývoji liekovej rezistencie u parazitických hlísticov

Předložená disertační práce se zabývá úlohou UDP-glykosyltransferas ve vývoji lékové rezistence u parazitických hlístic. Jak sama autorka uvádí, nemoci způsobené parazitickými hlísticemi a vývoj rezistence vůči běžně používaným antihelminikům představují závažný problém v živočišné výrobě. Téma dizertační práce je bezesporu aktuální a vědecky i prakticky významné, neboť jsou kladeny stále náročnější požadavky na účinnost dosavadních léčiv, ale i na vývoj léčiv nových, kde bude riziko vzniku rezistence významně nižší.

Úvodní část disertační práce podává podrobný přehled o současném stavu poznatků v oblasti gastrointestinálních hlístic přežvýkavců se zaměřením na krev sající vlasovku slézovou (*Haemonchus contortus*). Ačkoliv je úvodní teoretická část práce v rozsahu pouze 21 stran, autorka prokázala hlubokou znalost dané problematiky. Autorka zde uvádí všechny podstatné informace týkající se léčby tohoto závažného onemocnění přežvýkavců a rozvoje rezistence vůči používaným léčivům. Jaký je podíl UDP-glykosyltransferas v rozvoji rezistence k antihelminikům dizertantka detailně hodnotí v přehledovém článku, jehož text je součástí dizertační práce.

Kapitola „Cíle“ shrnuje početnou řadu dílčích cílů, na jejichž řešení se dizertantka sama podílela. V kapitole č. 5 dizertantka komentuje výsledky uvedené v jednotlivých publikacích, na jejichž vzniku se sama podílela. Míra zapojení Mgr. Diany Dimunové v rámci experimentů a vyhodnocení dosažených výsledků je pro každou práci vztahující se k tématu podrobně popsána v kapitole č. 7.

Disertace přináší řadu nových cenných výsledků. Za stěžejní práce lze označit publikaci č. IV., V. a VI, kde je dizertantka prvním autorem. O výborné kvalitě dosažených výsledků svědčí skutečnost, že publikace IV. byla přijata a zveřejněna v časopise s IF vyšším jak 7. Ostatní dvě práce byly v době hodnocení v recenzním řízení. Dílčí cíle a design experimentů, jejichž výsledky jsou shrnuty a komentovány ve dvou experimentálně zaměřených článcích, navázaly na výsledky uveřejněné v článcích I. až III. Kontinuita a jasné směřování výzkumu jsou zde nesporné a svědčí o promyšlené dlouhodobé koncepci jak školitele, tak i celého výzkumného týmu na daném pracovišti.

K práci mám následující připomínky, dotazy a náměty do diskuse:

1. Po formální stránce je disertační práce sepsána přehledně a v pěkné grafické úpravě ve slovenském jazyce. V úvodní části textu se objevují anglikanismy, které jistě mají slovenský ekvivalent – např. multiplex-tandem PCR, droplet-digital PCR apod. Seznam zkratk je součástí práce, avšak některé ze zkratk chybí, některé jsou uvedeny v anglickém jazyce, někde autorka uvádí pouze slovenské ekvivalenty, ačkoliv původ zkratky je z jazyka anglického.
2. Jakou měrou se dizertantka podílela na analýze metabolitů metodou UHPLC-MS/MS, prováděla zhodnocení exprese genů metodami, jako jsou qPCR, RNA-seq, sama? Do jaké míry probíhala spolupráce s odbornými pracovišti, kde se analýzy prováděly?
3. Dizertantka v práci uvádí, že na vznik rezistence má dílčí vliv i pohlaví hlístic, také v jakých vývojových stádiích je antihelmintikum podáno a zda je podáno i v kombinaci s jinými léčivy. Prosím studentku o shrnutí, jaká navrhuje opatření v rámci strategie prevence rozvoje rezistence přežvýkavců k antihelmintikům a jak se v těchto opatřeních odráží její výsledky výzkumu? Co považuje dizertantka za svůj nejhodnotnější výsledek?
4. Je podstata vzniku rezistence vůči antihelmintikům u člověka srovnatelná se závěry uvedené v člancích pro přežvýkavce? Liší se biotransformace ABZ u přežvýkavců a lidí, existují zásadní rozdíly, které by neumožňovaly výsledky aplikovat i pro lidský organismus napadený hlísticemi?
5. Prosím o aktualizaci stavu dvou prací, které byly v době sepsání disertační práce v recenzním řízení.

Závěr: dizertace přináší nové, vědecky i prakticky významné výsledky. Dizertantka prokázala, že je schopna tvůrčím způsobem přistupovat k řešení všech zadaných cílů. Doporučuji, aby disertační práce Mgr. Diany Dimunové, která splňuje požadavky kladené na disertační práce v oboru biochemie, byla přijata k obhajobě a aby se stala základem pro udělení vědecké hodnosti Ph.D.

V Pardubicích, dne 10. 6. 2022

prof. RNDr. Zuzana Bílková, Ph.D.