

## **O p o n e n t s k ý p o s u d e k** **disertační práce**

**Název práce:** Adhezní molekuly a jejich úloha v modelových patologických stavech.

**Autor práce:** Mgr. Naďa Pospíšilová

**Pracoviště:** Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakologie a toxikologie

**Obor:** Farmakologie a toxikologie

**Školitel:** doc. RNDr. Vladimír Semecký, CSc.

**Oponent:** Prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové UK v Praze, 500 38 Hradec Králové

Předložená disertační práce Mgr. N. Pospíšilové „Adhezní molekuly a jejich úloha v modelových patologických stavech.“ je předložena ve formě komentovaného souboru publikací. Po obsahu a seznamu zkratk následuje úvod a cíle práce. Rozsah této teoretické části činí 48 stran (včetně čtyř obrázků a seznamu použité literatury – celkem 157 citací /více než ¼ z nich z posledních 5 let/). Po přiložených publikacích následují třístránkové souhrny v češtině a angličtině a seznam publikovaných prací uchazečky.

Soubor publikací tvoří 6 vědeckých sdělení, pět z nich bylo již publikováno v časopisech s IF, jedna byla k publikaci v časopise s IF zaslána (či přijata?).

Úvodní kapitola je členěna na 7 částí. V první se autorka věnuje problematice aterosklerosy jednak z hlediska ovlivnitelných a neovlivnitelných rizikových faktorů a dále vybraným aspektům patofyziologie aterosklerosy (např. endoteliální dysfunkce, pokročilé a komplikované léze). Další části jsou věnovány buněčným adhezním molekulám (selektiny, integrity, kadheriny a imunoglobulinové skupině adhezních molekul) a endoglinu-CD 105 a jejich roli v patofyziologii procesu aterosklerosy. V části věnované statinům se autorka zabývá jejich mechanismem účinků z hlediska ovlivnění lipidů i účinky pleiotropními a dále užitou látkou atorvastatinem. Následuje část o zvířecích modelech aterosklerosy věnovaná především myším modelům tohoto patologického stavu (např. ApoE či LDL receptor-deficientní myši) a možnosti jejich využití pro studium účinků statinů. Následují cíle předkládané práce, charakteristika podílu autorky na předkládaných publikacích a seznam použité literatury. Lze konstatovat, že v této kapitole shrnuje autorka přiměřeně a zasvěceně literární zkušenosti z výše uvedených oblastí.

Následují kopie publikovaných (resp. v jednom případě manuskriptu zasláního k publikaci) vědeckých sdělení. V těchto sděleních se autorka zaměřila jednak na endoteliální expresi adhezních molekul VCAM-1 a ICAM-1 a její změny po podávání atorvastatinu a dalších látek u několika myších modelů aterosklerosy a dále na určení lokalizace exprese endoglinu v cévě postižené aterosklerosou a ovlivnění této exprese hladinou cholesterolu v krvi a podáváním statinu.

Z řady zajímavých a hodnotných výsledků lze uvést, že mj. byly ve studiích prokázány hypolipidemické a protizánětlivé účinky statinů u myšího modelu aterosklerosy - apoE/LDLr deficientních myší a autoři soudí, že tento model by mohl být vhodný modelem pro studium účinku statinů a dalších látek, které by se daly využít v kombinační léčbě právě se statiny. Při studiu vlivu 8 týdenního podávání atorvastatinu na endoteliální expresi VCAM-1 a ICAM-1 u apoE-deficientních myší a C57BL/6J myší bylo zjištěno, že u myší C57BL/6J exprese adhezních molekul nesouvisí s hladinou cholesterolu v krvi což potvrzuje, že statiny působí protizánětlivě i jiným mechanismem než snižováním hladiny lipidů v krvi.

Ve studiích zaměřených na expresi endoglinu bylo ukázáno, že tato exprese souvisí s hladinou cholesterolu v krvi a je snížena po podávání statinů; atorvastatin snižuje jeho expresi nezávisle na svém hypolipidemickém účinku. Je pravděpodobné, že endoglin hraje roli v procesu aterogeneze. Autoři soudí, že endoglin je potenciální ukazatel endoteliální dysfunkce a aterogeneze a zvažují i jeho případné antiaterogenní vlastnosti s tím, že jeho úloha je pravděpodobně závislá na stupni rozvoje aterosklerosy.

Následuje souhrn práce, který považuji za přiměřený.

Skutečnost, že se autorka odvolává na publikace z časopisů s IF, které realizují náročné recenzní řízení, roli oponenta ulehčuje. V diskusích u těchto publikací se autoři vědecky střízlivě vyjadřují k získaným výsledkům, závěry prací jsou formulovány přiměřeně a vystihují studovanou problematiku. Disertační práce přinesla významné poznatky ukazující zejména na roli vybraných adhezních molekul, endoglinu a statinů v patofyziologii aterosklerosy.

K vlastním výsledkům nemám zásadní připomínky. Po formální stránce má práce dobrou úroveň (i když se určitých formálních chyb autorka přece jen nevyvarovala – např. dva obrázky značené stejným číslem, „nelindové“ účinky – str. 30, chybící číslo stránky u kapitoly č. IV v citaci práce, „acceptable“ u citace práce tvořící kapitoly VII).

K předložené práci mám tento komentář a připomínky:

- Pro čtenáře i vlastní disertační práci by bylo přínosné a vhodné, kdyby byla zařazena i kratší kapitola věnovaná souhrnné diskusi a závěru, což by autorce umožnilo učinit syntézu řady získaných poznatků.
- Patně by též bylo vhodné, kdyby se autorka v souhrnu při konstatování faktů a úvah odvolávala na své jednotlivé publikace z komentovaného souboru.
- Termíny „lipidové“ a zejména „extralipidové“ účinky statinů nepovažuji za správné (i když vím, že se občas používají).

Tyto připomínky oponenta však nejsou zásadního rázu a nedotýkají se podstatných stránek práce.

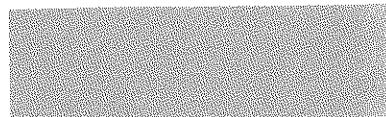
K předložené práci a sledované problematice mám tyto otázky (jako podklad pro diskusi), které jsou motivované zejména zájmem o sledovanou problematiku:

- Může autorka rozvést úvahu o roli endoglinu a jeho případném antiaterogenním působení?
- Na podkladě jakých údajů byly zvoleny dávky atorvastatinu (většinou 10 nebo 100 mg/kg a den) a jaké důvody vedly autory k volbě tohoto statinu?

Konstatuji, že disertační práce jednoznačně splnila svůj cíl. Postup řešení problému a výsledky práce ukazují přínos Mgr. Pospíšilové k řešení dané problematiky. Téma práce považuji za aktuální a vhodné. V rámci řešené problematiky bylo využito recentních poznatků i adekvátních metod zpracování. Výsledky předložené v disertační práci jsou nové, původní, jejich interpretace je vědecky střízlivá i věcná. Soubor publikací je velmi kvalitní. Autorka prokázala schopnost samostatné vědecké práce.

#### **Z á v ě r :**

Disertační práce přináší nové původní výsledky, které považuji za kvalitní a přínosné. Dle mého názoru disertační práce Mgr. Nadi Pospíšilové zcela splnila požadavky, které jsou kladeny na disertační práci a doporučuji, aby byla přijata jako podklad pro další řízení.



Prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.  
Ústav farmakologie  
Lékařská fakulta v Hradci Králové UK v Praze  
Šimkova 870  
500 38 Hradec Králové

Hradec Králové, 6. 8. 2009