

Oponentský posudek doktorské disertační práce

Mgr. Zbyněk Stráský
Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hadci Králové

Tématem doktorské disertační práce je aktuální problematika týkající se patogeneze aterosklerózy a možností jejího ovlivnění. Experimentálních studie byly zaměřeny na sledování úlohy membránového glykoproteinu – endoglinu ve vztahu k funkci cévního endotelu a na antiaterogenní účinky řasy *Spirulina platensis*.

Rozsah práce:

Předložená disertační práce je předkládána jako soubor publikací uveřejněných v odborných časopisech, který je doplněn přehledem současného stavu poznání řešené problematiky, komentářem k jednotlivým publikacím, diskusí, závěry, seznamem použité literatury a seznamem autorových publikací. Výsledky studií uvedených v doktorské disertační práci autor publikoval ve čtyřech článcích v časopisech s IF, ve kterých je dvakrát prvním autorem a dvakrát je uveden jako spoluautor.

Úvodní část předložené disertační práce je věnována literárnímu přehledu o současném stavu řešené problematiky. Podrobně jsou popsány současné poznatky o patogenezi aterosklerózy, dysfunkci endotelu a experimentálních modelech aterosklerózy. V další části teoretického přehledu jsou ve vztahu k funkci endotelu a ateroskleroze detailně popsány účinky statinů, endoglinu, hemoxygenázy-1 a transformujícího růstového faktoru beta. V závěrečné části jsou uvedeny kardiovaskulární účinky testované řasy *Spirulina platensis*.

Současný stav poznání je dobře dokumentován 12 obrázky a schémata a 14 stranami citací recentní literatury.

Ze zasvěceně napsaného úvodu, dokumentujícího detailní znalost sledované problematiky, se odvíjejí cíle provedených experimentálních studií.

Cíle disertace byly zaměřeny na:

- 1) Sledování úlohy endoglinu v experimentální ateroskleroze
- 2) Význam antiaterogenních účinků atorvastatinu a hemoxygenázy-1.
- 3) Mechanizmy kardiovaskulárních účinků řasy *Spirulina platensis*.

Metodické postupy, Použité analytické metody a statistické hodnocení jsou popsány v příložených publikacích a byly vhodně zvolené pro řešení studované problematiky. Podíl autora disertace na použitých metodických postupech je uveden v samostatné kapitole.

Výsledková část

V další části autor disertace uvádí komentáře k jednotlivým publikovaným studiím. Získané výsledky i jejich interpretace, dokumentují, že autor dosáhl při řešení sledovaných otázek řadu nových poznatků, které přispívají k objasnění patogeneze aterosklerózy a naznačují mechanismus antiaterogenních účinků atorvastatinu a řasy *Spirulina platensis*.

Z hlavních výsledků publikovaných ve čtyřech článcích v renomovaných časopisech lze uvést:

- 1) Hypercholesterolemie zvýšila hladiny cirkulujícího endoglinu při současném snížení jeho exprese v aortě. Výsledky naznačují, že sérové koncentrace endoglinu by mohly představovat marker progresu aterosklerózy, zatímco snížená exprese v aortě může souviset s úlohou endoglinu v mechanismu endoteliální dysfunkce.

2) Byly zjištěny mechanismy ateroprotektivních účinků Spiruliny u myši, na kterých se může podílet zvýšená exprese hemoxygenázy-1 a e NOS v aterosklerotických lézích. V in vitro pokusech Spirulina zvýšila expresi VEGF, hemoxygenázy-1 a e NOS a snížila expresi VCAM-1.

3) Atorvastatin snížil sérové hladiny endoglinu, zatímco exprese endoglinu v endotelových buňkách a na povrchu aterosklerotických lézí byla zvýšena.

V diskusi podává autor zasvěcený komentář k získaným výsledkům, který svědčí o dobré znalosti řešené problematiky.

Připomínky a dotazy

Publikované články prošly náročným recenzním řízením v redakci časopisů a nemám k nim žádné závažné připomínky.

- 1) V teoretické části na straně 26 autor uvádí „...tři týdny těhotenství u myši“... Správný výraz u zvířat je „březost“.
- 2) Podle současných představ mají důležitou úlohu v aterogenezi zánětlivé procesy. Existují poznatky o vztahu solubilního endoglinu k hladinám C-reaktivního proteinu? S tím souvisí i otázka do jaké míry je antiaterogenní vliv atorvastatinu, při nezměněné koncentraci lipidů, důsledkem protizánětlivého účinku statinů (prokázaných ve studii JUPITER) nebo důsledkem exprese endoglinu a s ním spojené signalizace?
- 3) Jaké byly důvody pro vybrání atorvastatinu ze široké škály dostupných statinů. Je rozdíl v účinku lipofilních a hydrofilních statinů?
- 4) V provedených studiích autor prokázal, že endoglin zvyšuje expresi eNOS. Jsou známy údaje o tom, zda endoglin zvyšuje biodostupnost oxidu dusnatého (NO), který udržuje cévy v permanentním stavu vazodilatace? Biodostupnost NO závisí m.j. na přítomnosti kofaktorů při jeho syntéze z L-argininu, degradaci NO působením ROS. Navíc efekty NO jsou mediovány aktivací solubilní guanylát cyklázy a produkcí cyklického guanosin monofosfátu (cGMP). Existují poznatky o vlivu endoglinu na tyto metabolické pochody?

Závěr:

Předložená disertační práce řeší aktuální a významnou problematiku. Studie byly provedeny na pracovišti, kde oblast výzkumu zaměřeného na patogenezi aterosklerózy má tradičně vysokou úroveň. S tím souvisí i použité modely a metody, které jsou na špičkové úrovni a odpovídají současným trendům v dané oblasti výzkumu. Pečlivé shrnutí současných poznatků o problematice a věcná interpretace získaných výsledků dokazuje, že autor je detailně seznámen s problematikou v dané oblasti a je schopen rozvíjet vědecké přístupy při řešení této problematiky. Celkově má kandidátská disertační práce velmi dobrou úroveň a závěry práce, vyplývající z výsledků, jsou realistické. Po formální stránce je práce velice kvalitní, je pečlivě zpracovaná a napsána hezkým slohem.

Práce splňuje požadavky kladené na disertační práci a proto doporučuji práci k obhajobě a po úspěšném obhájení aby byl autorovi udělen akademický titul „Doktor“ („philosophiae doctor“ (Ph.D.)