

## Oborová rada 10 Farmakologie a Toxikologie

### Přehled školitelů

Aktualizace 14. 3. 2016

#### doc. Ing. Marie Balíková, CSc.

**Název pracoviště:** Ústav soudního lékařství a toxikologie 1. LF UK a VFN Odd. Toxikologie,

**Plná adresa pracoviště:** Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2

**Tel.:** +420 224 967 181, 224 967 180

**Fax:** +420 224 911 267

**E-mail:** [mbali@lf1.cuni.cz](mailto:mbali@lf1.cuni.cz)

**Adresa webových stránek:** <http://soudni.lf1.cuni.cz>

#### 1) Zaměření výzkumu:

Osud cizorodých látek v organismu se zřetelem na diagnostiku intoxikací. Dispozice a metabolismus návykových látek. Identifikace nových metabolitů. Plazmatické hladiny návykových látek a vztah k účinku – možnosti hodnocení ve forenzních aplikacích.

#### 2) Témata DSP pro PhD studium a jejich anotace:

##### a) Dispozice kanabinoidů a jejich metabolitů v organismu, toxikologická detekce.

**Anotace:** V rostlině Cannabis Sativa bylo identifikováno více než 65 kanabinoidů s odlišnými farmakologickými vlastnostmi. Výzkum je zaměřen na studium kanabidiolu a delta-9-tetrahydrokanabinolu, na studium jejich dispozice v organismu v časovém profilu po kontrolované dávce včetně sledování zastoupení původních forem vedle individuálních metabolitů. Součástí prací je také identifikace jednotlivých struktur vznikajících metabolitů. Je nastolena spolupráce s Psychiatrickým centrem Bohnice pro sledování behaviorálních účinků po dávce v relaci s farmakokinetikou. Výzkum má praktické dopady na hodnocení vlivu kanabinoidů na bezpečnost dopravy.

##### b) Dispozice nových syntetických drog v organismu. Studium biotransformace a farmakokinetiky. Toxikologická detekce v biologických materiálech.

**Anotace:** Nekonečná modifikace struktur ilegálních drog s následným abuzem představuje vážná zdravotní rizika pro uživatele. Pro účely laboratorní diagnostiky potencionálních intoxikací a adekvátní terapie chybí potřebné toxikologické metody založené na rozpoznání příslušných metabolitů v biologických vzorcích. Zjišťování majoritních metabolitů nejčastěji zneužívaných drog a jejich dispozici v organismu po experimentálním podání potkanům je věnována výzkumná práce. Poznatky jsou neodkladně využívány i v praktické toxikologické diagnostice u humánních intoxikací.

#### 3) 3-5 vybraných publikací školitele + publikace k tématům PGS:

M. Balíková: Nonfatal and fatal DOB (2,5-dimethoxy-4-bromoamphetamine) overdose. Forensic Sci Int. 153 (2005) 85-91.

K. Beránková, M. Balíková: Study on metabolites of 2,5-dimethoxy-4-bromamphetamine (DOB) in human urine using gas chromatography-mass spectrometry. *Biomedical Papers* 149/2 (2005) 465-468.

F. Pragst, M. Balíková: State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. Invited critical review. *Clinica Chimica Acta* 370 (2006) 17-49.

K. Beránková, M. Szkutová, M. Balíková: Distribution profile of 2,5-dimethoxy-4-bromoamphetamine (DOB) in rats after oral and subcutaneous doses. *Forensic Sci Int.* 170 (2007) 94-99.

T. Páleníček, M. Balíková, V. Bubeníková-Valešová, J. Horáček: Mescaline effects on rat behavior and its time profile in serum and brain tissue after a single subcutaneous dose. *Psychopharmacology* 196/1, 2008, 51-62.

M. Rohanová, T. Páleníček, M. Balíková: Disposition of 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) and its metabolite 4-bromo-2-hydroxy-5-methoxyphenethylamine in rats after subcutaneous administration. *Toxicol. Lett.* 178, 2008, 29-36.

M. A. Balíková, M. A. Huestis. Forensic Aspects of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids: Assessment of Traffic Safety. *Adiktologie* 8/3, 2008, 219-235.

M. Rohanová, M. Balíková: Studies on distribution and metabolism of para-methoxymethamphetamine (PMMA) in rats after subcutaneous administration. *Toxicology* 259, 2009, 61-68.

T. Páleníček, M. Balíková, M. Rohanová, T. Novák, J. Horáček, M. Fujáková, C. Höschl: Behavioral, hyperthermic and pharmacokinetic profile of para-methoxymethamphetamine (PMMA) in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 98, 2011, 130-139.

T. Páleníček, M. Fujáková, M. Brunopvský, M. Balíková et al.: Electroencephalographic Spectral and Coherence Analysis of Ketamine in Rats: Correlation with Behavioral Effects and Pharmacokinetics. *Neuropsychobiology* 63, 2011, 202-2018.

T. Páleníček, M. Fujáková, M. Brunovský, J. Horáček, I. Gorman, M. Balíková et al.: Behavioral, neurochemical and pharmacological profiles of the psychedelic drug 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in rats. *Psychopharmacology* 225, 2013, 75-93.

## **MUDr. Hana Ciferská, Ph.D.**

**Název pracoviště:** Revmatologický Ústav/Revmatologická klinika 1. Lékařská fakulta Univerzita Karlova v Praze

**Telefon:** +420 234 075 410, 234 075 111

**Fax:** +420 224 914 451

**Email:** [cife@revma.cz](mailto:cife@revma.cz)

**Adresa webových stránek:** <http://www.revma.cz>

### **1) Zaměření výzkumu:**

Význam imunosupresivní terapie v léčbě revmatologických onemocnění s renálními manifestacemi. Identifikace nových postupů k monitoraci biologické léčby u revmatických onemocnění.

### **2) Témata DSP pro PhD studium a jejich anotace:**

a) Farmakokinetika imunosupresiv u renální insuficience

Imunosupresivní terapie je jedním z pilířů léčby nemocných se systémovými onemocněními pojiva s renálním postižením. Projekt si klade za cíl monitoraci vybraných imunosupresiv v terénu renální

insuficience s přihlédnutím k tíži orgánového postižení a farmakologických interakcí konkomitantní léčby.

#### **Vybrané publikace:**

Ciferská, H., Horák, P., Heřmanová, Z., Ordeltová, M., Zadražil, J., Tichý, T., Ščudla, V.: The levels of sCD30 and of sCD40L in a group of patients with systemic lupus erythematoses and their diagnostic value. Clin Rheumatol 26,2007,5,723-728

Ciferská, H., Horák, P., Konttinen, Y.T., Krejčí, K., Tichý, T., Heřmanová, Z., Zadražil, J.: Expression of nucleic acid binding Toll-like receptors in control, lupus and transplanted kidneys – a preliminary pilot study. Lupus 17,2008,6,580-585.

Heinola, T., Kouri, V.P., Clarijs, P., Ciferska, H., Sukura, A, Salo, J., Konttinen, YT.: High mobility group box-1 (HMGB-1) in osteoarthritic cartilage. Clin Exp Rheumat 28,2010,4:511-518.

Ciferská H, Horák P, Strojil J, Skácelová M, Smržová A Biologická terapie v revmatologii, Med. praxi 2012; 9(1): 13-19

Ciferská H, Belimumab v terapii systémového lupus erythematoses, Farmakoterapie 2012, supplementum 1;10-46

Ciferská H. Terapie systémového lupus erythematoses Acta medicinae 2012;4:30-36

### **doc. RNDr. Radomír Čabala, PhD.**

**Název pracoviště:** Ústav soudního lékařství a toxikologie 1. LF UK a VFN Odd. Toxikologie,

**Plná adresa pracoviště:** Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2

**Tel.:** 224967194

**Fax:** 224911267

**E-mail:** [Radomir.Cabala@vfn.cz](mailto:Radomir.Cabala@vfn.cz)

#### **1) Zaměření výzkumu:**

Vývoj, optimalizace a validace pokročilých analytických metod detekce a stanovení toxikologicky relevantních látek a jejich metabolitů v biologických materiálech.

#### **2) Témata DSP pro PhD studium a jejich anotace:**

##### **Studie metabolismu syntetických kanabinoidů**

**Anotace:** Abusus syntetických sloučenin ovlivňujících kanabinoidní receptory je celosvětově rychle rostoucí trend s vážnými zdravotními riziky. Tzv. syntetické kanabinoidy představují velkou skupinu potentních nových psychoaktivních látek s výskytem stále nových struktur na ilegální drogové scéně a jejich detekce a identifikace v biologických vzorcích je důležitá z hlediska klinické i forenzní toxikologie. Obvyklá dokumentace konzumace syntetických kanabinoidů je založena na analýze významných markerů v autentických vzorcích nejčastěji moče, tj. na citlivém záchytu a identifikaci významných metabolitů, kdy parentní formy se v moči téměř nevyskytují. Předmětem zamýšlené

práce bude postupné studium metabolismu jednotlivých vybraných struktur na experimentálních potkanech a současný vývoj a optimalizace záchytu a identifikace nejvýznamnějších metabolitů v moči s využitím metod LC/MS. Vývoj tohoto systému má praktický význam z hlediska toxikologické laboratorní diagnostiky v klinické i forenzní oblasti.

### 3) 3-5 vybraných publikací školitele + publikace k tématům PGS:

1. Toxicity of perfluorinated carboxylic acids for aquatic organisms, Tichý M., Valigurová R., Čabala R., Uzlová R., Rucki M., *Interdisciplinary Toxicology* 2010, 3(2), 73-75
2. Fast ibuprofen, ketoprofen and naproxen simultaneous determination in human serum for clinical toxicology by GC-FID, Hložek T., Bursová M., Čabala R., *Clinical Biochemistry* 49(15) 107-111
3. Fast determination of ethylene glycol, 1,2-propylene glycol and glycolic acid in blood serum and urine for emergency and clinical toxicology by GC-FID, Hložek T., Bursová M., Čabala R., *Talanta*, 130 (2014), 470-474
4. Gas chromatography with mass spectrometry analysis of phosphoserine, phosphoethanolamine, phosphoglycerol and phosphate, Václav Matěj Bierhanzl, Radomír Čabala, Martin Ston, Róbert Kubinec, Alexandra Hengerics Szabó, Peter Podolec, *Journal of Separation Science* 38 (2015) 67-72
5. The analysis of linear and monomethylalkanes in exhaled breath samples by GC×GC-FID and GC-MS/MS, Szabó A.H., Podolec P., Ferenczy V., Kubinec R., Blaško J., Soják L., Górová R., Addová G., Ostrovský I., Višňovský J., Bierhanzl V., Čabala R., Aman A., *Journal of Chromatography B* 978-979 (2015) 62-69

### prof. Dr. Hassan Farghali, DrSc.

**Název pracoviště:** Farmakologický ústav 1.Lékařské fakulty Univerzity Karlovy

**Plná adresa pracoviště:** Albertov 4, 128 00 Praha 2, Česká Republika

**Tel/fax:** +420 224 968 106

**E-mail:** [hfarg@lf1.cuni.cz](mailto:hfarg@lf1.cuni.cz)

**Adresa webových stránek:** <http://www.lf1.cuni.cz>

#### Zaměření výzkumu:

#### Témata DSP pro PhD studium:

Antioxidants: examples of resveratrol-like compounds with allosteric mechanism in epigenetic drug targets

#### Anotace témat:

Although allosteric and epigenetic drug targets have been studied for many years, more research is still needed in this area. The known antioxidants which are used trivially together with the synthesis of new resveratrol-like molecules are good drug models to follow up the various molecular events responsible for potential cytoprotective effects. We are therefore re-evaluating the role of resveratrol-like compounds in the following fields:

- Antioxidant, anti-inflammatory effect against acetaminophen-induced toxicity in mice.
- Effect against oxidative stress in cholestasis and in ethanol-induced lipid peroxidation in rats.
- Protection against liver oxidative damage and ductile proliferation.
- Effect of small molecules in lipopolysaccharide-induced hepatitis in D-galactosamine sensitized rats
- Role of nitric oxide synthase 2 and heme oxygenase-1 (CO/NO).
- Effect of SIRT1 activators on AMPK phosphorylation and the potential reduction in the oxidative damage biomarkers during aging in F2 hybrid mice.
- Intricate relations between drugs, nuclear factors (NF-kappa B), autacoids and cytoprotection in various cells, tissues or organs.

### 3-5 vybraných publikací školitele:

Farghali, N. Kutinová Canová, N. Lekić. Resveratrol and related compounds as antioxidants with an allosteric mechanism of action in epigenetic drug targets. *PHYSIOLOGICAL RESEARCH* (February 2013). [Pre-press article](#)

Dalibor Černý, Nataša Lekić, Kateřina Váňová, Lucie Muchová, Aleš Hořínek, Hassan Farghali Hassan. Curcumin effects on NOS-2/NO and HO-1/CO systems in Lipopolysaccharide/D-Galactosamine hepatotoxic model in rats: relationship to cytoprotection  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2011.04.003>. *Fitoterapia* 82 (2011) 786–791

Zidek Z., Farghali H., Kmonickova E: Intrinsic nitric oxide-stimulatory activity of lipoteichoic acids from different Gram-positive bacteria. *NITRIC OXIDE* 23, 300-310, 2010

Cerny d., Kutinova Canova N, Martinek J., Horinek A., Kmonickova E, Zidek Z., Farghali H.: Effects of resveratrol pretreatment on *tert*-butylhydroperoxide induced hepatocyte toxicity in immobilized perfused hepatocytes: Involvement of inducible nitric oxide synthase and hemoxygenase-1. *NITRIC OXIDE-BIOLOGY AND CHEMISTRY* 20, 1-8 (2009)

Farghali H, Cerny D, Kamenikova L, et al., (2009) Resveratrol attenuates lipopolysaccharide-induced hepatitis in D-galactosamine sensitized rats: Role of nitric oxide synthase 2 and heme oxygenase-1, *NITRIC OXIDE-BIOLOGY AND CHEMISTRY* 21, 216-225.

Kostecká Petra, Holý Antonin, Farghali Hassan, Zidek Zdeněk, Kmoničková Eva. Differential effects of acyclic nucleoside phosphonates on nitric oxide and cytokines in rat hepatocytes and macrophages. *INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY* Volume: 12 Issue: 2 Pages: 342-349 DOI: 10.1016/j.intimp.2011.12.005 Published: FEB 2012H.

## **doc. MUDr. Jarmila Heissigerová, Ph.D.**

Oční klinika VFN a 1. LF UK v Praze

U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

**Tel., fax:** +420 224 962 350, 224 912 631

**E-mail:** [jarmila.heissigerova@vfn.cz](mailto:jarmila.heissigerova@vfn.cz)

**Adresa webových stránek:** <http://ocni.lf1.cuni.cz/>  
<http://www.vfn.cz/pracoviste/kliniky-a-oddeleni/ocni-klinika/>

### **Zaměření výzkumu:**

Experimentální model autoimunitní uveitidy

### **Témata DSP pro PhD studium:**

Studium imunopatologických mechanismů nitroočních zánětů a možností jejich ovlivnění

### **Anotace témat:**

Autoimunitní uveitida je závažné, zrakově ohrožující onemocnění, které zůstává u části pacientů rezistentní ke konvenční immunosupresivní i biologické léčbě. Vzhledem k tomu, že uveitida postihuje především střední věkovou skupinu, tedy pacienty v produktivním věku, jedná se i o závažný socioekonomický problém. Molekulární podstata vzniku uveitidy ani efektorové mechanismy nebyly dosud plně objasněny. Naším cílem je pomocí molekulárně-biologických metod prohloubit dosavadní poznatky o imunopatologických mechanismech nitroočních zánětů.

### **3-5 vybraných hlavních publikací školitele:**

Plskova J, Greiner K, Duncan L, Muckersie E, Forrester JV. Interferon alpha: a key factor in autoimmune disease? IOVS 2006; 47: 3946-50.

Siepmann K, Biester S, Plskova J, Muckersie E, Duncan L, Forrester JV. CD4(+)CD25 (+) T regulatory cells induced by LPS-activated bone marrow dendritic cells suppress experimental autoimmune uveoretinitis in vivo. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007; 245(2):221-9.

Atan D., Heissigerova J., Kuffová L., et al.: Tumor necrosis factor polymorphisms associated with tumor necrosis factor production influence the risk of idiopathic intermediate uveitis. Molecular Vision, 2013;19:184-95. Epub 2013 Jan 28

Svozílková, P., Heissigerová, J., Brichová, M., Kalvodová, B., Dvořák, J., Říhová, E.: The role of pars plana vitrectomy in the diagnosis and treatment of uveitis. European Journal of Ophthalmology 2011, 21: 89-97.

Klímová, A., Heissigerová, J., Vlčková, B., Svozílková, P., Kučera, T., Klaska, I. P.: Experimentální autoimunitní uveitida. Myší model pro testování optimální strategie léčby. Sborník z XX. výročního sjezdu České oftalmologické společnosti, Plzeň, 20.-22.9. 2012: 111 (abstrakt).

## **prof. MUDr. Sixtus Hynie, DrSc.**

**Název pracoviště:** LB Neurofarmakologie ÚLBLD1. LF UK v Praze a VFN

**Plná adresa pracoviště:** 128 00 Praha 2, Albertov 4

**Tel./fax:** +420 224 968 142

**E-mail:** [sixtus.hynie@LF1.cuni.cz](mailto:sixtus.hynie@LF1.cuni.cz)

**Adresa webových stránek:** <http://ulbld.lf1.cuni.cz/>  
<http://neurofarm.lf1.cuni.cz/>

### **Zaměření výzkumu:**

Výzkumná práce vychází z dlouhodobého zaměření vedoucích pracovníků na signální mechanismy působení neurotransmiterů a hormonů, na behaviorální studie a na syntézu nových neuropeptidů a jejich analogů. Dalším dlouhodobým tématem výzkumu je neurobiologický výzkum stresu, jehož význam výrazně stoupl v důsledku nových poznatků o regulační úloze neuropeptidů. Hlavní snahou studia je nalezení struktur a systémů, které by mohly sloužit jako terapeutické cíle pro využití studovaných neuropeptidů k léčbě modelů některých psychiatrických a neurologických poruch. Probíhají syntézy chimérických peptidů, u nichž se předpokládá snazší průnik mozkomíšní bariérou a tudíž usnadnění anxiolytického a protistresového působení.

### **Témata DSP pro PhD studium:**

Studium transdukce membránových signálů u geneticky odlišných potkanů; sledování behaviorálních projevů po stresu, u anxiety aj..

Nervová plasticita v experimentálních modelech stresu a u modelu posttraumatické stresové poruchy.

Studium exprese mRNA u některých transkripčních faktorů (c-fos), signálních molekul (CREB) a některých neuropeptidů (CRF, oxytocinu a jeho receptoru a dalších) za použití metody Real-Time PCR.

Studium možného farmakologického ovlivnění po aplikaci různých stresových podnětů.

zapojení některých neuropeptidů v regulačních mechanismech specifické odpovědi na různé stresory.

### **Publikace k tématu PGS:**

Klenerova, Vera; Flegel, Martin; Skopek, Petr; Sida Pavel; Hynie Sixtus. Galanin modulating effect on restraint stress-induced short- and long-term behavioral changes in Wistar rats

Neuroscience Letters 502 (3): 147-151, 2011

Petr Škopek, Mária Dzúr-Gejdošová, Sixtus Hynie, Věra Klenerová. Nový kardiovaskulární hormon oxytocin má regulační úlohu v myokardu za bazálních podmínek i po akutním stresu.

Proc. 13. Studentské Vědecké Konference 1. LF UK v Praze, Praha, s. 87-89, 2012

V. Klenerová, P. Šída, I. Krejčí, Z. Hlíňák, and S. Hynie. Combined restraint and cold stress in rats: effects on memory processing in passive avoidance task and on plasma levels of ACTH and corticosterone. Behavioural Brain Research 142: 143-149, 2003

Klenerova V., Sida P., Hynie S., Jurcovicová, J.: Rat strain differences in responses of plasma prolactin and PRL mRNA expression after acute amphetamine treatment or restraint stress. Cellular and Molecular Neurobiology 21: 91-100, 2001.

S. Hynie, V. Klenerová. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. Psychiatrie 8: 32-35, 2004

### **3-5 vybraných publikací školitele:**

S. Hynie, V. Klenerová. Participation of melanocortin system on rat behavior tested in the open field. Collection of Czechoslovak Chemical Communications 9 (SS): 60-62, 2007.

L. Trnecková, D. Rotlant, V. Klenerová, S. Hynie, A. Armario. Dynamics of immediate early

gene and neuropeptide gene response to prolonged immobilization stress: evidence against a critical role of the termination of exposure to the stressor. *J Neurochem* 100 (4): 905-914, 2007.

V. Klenerová, I. Krejčí, P. Šída, Z. Hlinák, S. Hynie. Timing of stress and testing influence the long-lasting behavioral performance in rats. *Neuroscience Letters* 2006; 410: 100-104.

Klenerová V., Krejčí I., Šída P., Hlinák Z., Hynie S., Modulatory effects of oxytocin and carbetocin on stress-induced changes in rat behavior in the open-field. *Journal of Physiology and Pharmacology* 60 (2): 57-62, 2009

P. Skopek, S. Hynie, M. Chottova-Dvorakova, P. Sida, J. Slavikova, E. Mistrova, V.Klenerova. Effects of acute stressors on the expression of oxytocin receptor mRNA in hearts of rats with different activity of HPA axis. *Neuroendocrinology Letters Volume* 33 (2): 124-132, 2012

S. Hynie, P. Sida, V. Klenerova, G. Asemu, B. Ost'adal. Exposure to intermittent high altitude induces different changes in adenylyl cyclase activity in hearts of young and adult Wistar rats. *Recept Signal Transduct Res* 23 (1): 53-67, 2003.

## **doc. MUDr. Věra Klenerová, DrSc.**

**Název pracoviště:** LN Neurofarmakologie ÚLBLD 1. LF UK v Praze a VFN

**Plná adresa pracoviště:** 128 00 Praha 2, Albertov 4

**Tel./fax.:** +420 224 968 166

**E-mail:** [vera.klenerova@LF1.cuni.cz](mailto:vera.klenerova@LF1.cuni.cz)

**Adresa webových stránek:** <http://ulbld.lf1.cuni.cz/>  
<http://neurofarm.lf1.cuni.cz/>

### **Zaměření výzkumu:**

Pracoviště spojuje základní výzkum s výzkumem zaměřeným na možnost praktického využití při léčbě závažných civilizačních chorob, např. posttraumatické stresové poruchy, deprese, anxiety a poruch kognitivních funkcí, které se vyskytují u některých vrozených nebo degenerativních poruch.

Výzkum pracoviště je v současnosti zaměřen na stres a jeho vliv na CNS a některé periferní funkce, především kardiovaskulární systém, sledovaný na animálních modelech; je zaměřen na regulační úlohu neuropeptidů v mozku a srdci, a to na úrovni molekulární, buněčné i chování. Při tomto výzkumu jsou využívány metody biochemické, molekulárně-biologické, imunohistochemické a behaviorální.

Výzkum je zaměřen především na následující peptidy a jejich receptory: oxytocin, jeho dlouhodobě účinný derivát karbetocin a na antagonisty oxytocinu; galanin, jeho analogy a antagonisty; vasopresin, jeho deriváty a desmopresin. Probíhají syntézy chimérických peptidů, u nichž se předpokládá snazší průnik mozkomíšní bariérou

### **Témata DSP pro PhD studium:**

Biochemické a molekulárně-biologické změny v CNS a myokardu potkanů vystavených účinku různých stresových podnětů.

Studium regulačních/modulačních účinků neuropeptidů a jejich receptorových subtypů metodou imunohistochemického stanovení genové exprese sledovaných proteinů.

Studium chování a kognitivních funkcí moderními behaviorálními testy na animálních modelech posttraumatické stresové poruchy a jiných psychických poruch; zaměřeno na mechanismy působení a možnosti terapeutického ovlivnění.



### **Publikace k tématu PGS:**

Klenerova V; Flegel M; Skopek P; Sida P.; Hynie S. Galanin modulating effect on restraint stress-induced short- and long-term behavioral changes in Wistar rats. *Neuroscience Letters* 502 (3): 147-151, 2011

V. Klenerova, M. Chottova-Dvorakova, P. Skopek, P. Sida, E. Mistrova, J. Slavikova, S. Hynie. Expression of heart oxytocin receptor and its mRNA in two rat strains with different activity of HPA axis. *Neuroendocrinology Letters* 32 (6): 101-106, 2011

Ľ. Okruhlicová, V. Klenerová, S. Hynie, P. Šída. In situ detection of cyclic AMP-phosphodiesterase activity in the heart of Lewis and Sprague-Dawley rats: the effect of restraint stress or amphetamine application. *Histology and Histopathology (Cellular and Molecular Biology)* 19: 719-726, 2004.

Klenerová V., Hynie S.: Některé novější poznatky o signalizaci oxytocinovým receptorem.

Čs. fyziologie 57 (2-3): 76-82, 2008.

### **3-5 vybraných publikací školitele:**

Klenerová V., Krejčí I., Sída P., Hlinák Z., Hynie S.: Effects of melanotan II, a melanocortin agonist, on grooming and exploration in rats after repeated restraint/immobilization. *Neurosci. Lett.* 432 (3): 202-205, 2008.

Klenerova V., Sery O., Hynie S.: Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes in the rat anterior pituitary after two types of restraint stress. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1148: 415-420, 2008.

Klenerová V., Šída P., Krejčí I., Hlinák Z., Hynie S.: Effects of two types of restraint stress on spontaneous behavior of Sprague-Dawley and Lewis rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 58 (1): 83-94, 2007.

Trnecková L, Armario A., Hynie S., Šída P., Klenerová V.: Differences in the brain expression of c-fos mRNA after restraint stress in Lewis compared to Sprague-Dawley rats. *Brain Research* 1077: 7-15, 2006

V. Klenerová, P. Šída, I. Krejčí, Z. Hlinák, and S. Hynie. Combined restraint and cold stress in rats: effects on memory processing in passive avoidance task and on plasma levels of ACTH and corticosterone. *Behavioural Brain Research* 142: 143-149, 2003.

## **doc. RNDr. Eva Kmoníčková, CSc.**

**Název pracoviště:** Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i., odd. farmakologie

**Plná adresa pracoviště:** Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4 - Krč

**Tel./fax.:** +420 241 062 720

**E-mail:** [kmonickova@biomed.cas.cz](mailto:kmonickova@biomed.cas.cz)

**Adresa webových stránek:** [www.uem.cas.cz](http://www.uem.cas.cz)

### **Zaměření výzkumu:**

preklinický výzkum látek (léčiv) se zaměřením na imunofarmakologii (farmakologie cytokinů a oxidu dusnatého, prostaglandinů); farmakologie syntetických a přírodních látek - studium molekulárních mechanismů (Toll-like receptory, MAP kinázy, transkripční faktory aj.) uplatňující se při rozvoji imunomodulačních účinků.

## Témata DSP pro PhD studium:

### ◆ Molekulární mechanismy ovlivnění zánětu probiotickými bakteriemi.

Zaměření na: Vliv probiotik na produkci oxidu dusnatého a sekreci cytokinů, chemokinů a prostaglandinů; analýza TLR receptorů a transkripčních faktorů; úloha biogenních aminů v rozvoji střevních zánětů a modulace probiotiky. Modely *in vitro* buněčné linie makrofágů, intestinálních epitelálních buněk, hepatocytů, *in vivo* myší model kolitidy.

Literatura: Lebeer S. et al. 2010, *Nat. Rev. Microbiol.* 8: 171-184.

Traskalová-Hogenová H. et al. 2011, *Cell. Mol. Immunol.* 8: 110-120.

### ◆ Vliv pyrimidinových analogů na expresi protizáněťových a angiogenních mediátorů.

Zaměření na: strukturně aktivní vztahy biologických účinků (imunosuprese a antioxidační parametry) ke struktuře látek; objasnění biologických účinků na transkripční a translační úrovni. Modely *in vitro* buněčné linie makrofágů, *in vivo* model revmatoidní artritidy a kolitidy.

Literatura: Zídek Z. et al. 2007, *Eur J Pharmacol.* 574(1): 77-84.

Kmoníčková E. et al. 2007, *Nitric Oxide* 17: 160-169.

### ◆ Imunobiologický potenciál inhibitorů seskviterpenových laktonů.

Zaměření na: strukturně aktivní vztahy nových semisyntetických laktonů (imunomodulační, protinádorové účinky a stres endoplasmatického retikula, analýza intracelulárního vápníku). Model: *in vitro* buněčné lidské a animální linie.

Literatura: Ghantous A et al. 2010, *Drug Discovery Today* 15(15/16): 668-678.

Kmoníčková E. et al. 2010, *Fitoterapia* 81(no. 8): 1213-1239.

## 5 nejvýznamnějších publikací za posledních 5 let (tj. od r. 2008)

Kmoníčková E, Melkusová P, Harmatha J, Vokáč K, Farghali H, Zídek Z: Inhibitor of sarco-endoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  - ATPase thapsigargin stimulates production of nitric oxide and secretion of interferon-gamma. *Eur.J. Pharmacol.*, 2008, vol. 588, no. 1, s. 85-92.

Kmoníčková E, Harmatha J, Vokáč K, Kostecká P, Farghali H, Zídek Z: Sesquiterpene lactone trilobolide activates production of interferon- $\gamma$  and nitric oxide. *Fitoterapia*, 2010, vol. 81, no.8, s. 1213-1239.

Zídek Z, Farghali H, Kmoníčková E: Intrinsic nitric oxide-stimulatory activity of lipoteichoic acids from different Gram-positive bacteria. *Nitric Oxide*, 2010, vol. 23, no. 4, s. 300-310.

Kostecká P, Holý A, Farghali H, Zídek Z, Kmoníčková E: Differential effects of acyclic nucleoside phosphonates on nitric oxide and cytokines in rat hepatocytes and macrophages. *Int Immunopharmacology*, 2012, vol. 12, no. 2, s. 342-349.

Zídek Z, Kmoníčková E, Kostecká P, Jansa P: Microfiltration method of removal of bacterial contaminants and their monitoring by NO and Limulus assay *Nitric Oxide* (2013) 28, 1-7.

## **prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc., FCMA**

**Název pracoviště:** Ústav farmakologie 3. LF UK  
**Plná adresa pracoviště:** 100 00 Praha 10, Ruská 87  
**Tel.:** +420 267 102 404, **fax:** +420 267 102 461  
**E-mail:** [miloslav.kršiak@lf3.cuni.cz](mailto:miloslav.kršiak@lf3.cuni.cz)  
**Adresa webových stránek:** <http://www.lf3.cuni.cz/>

### **Zaměření výzkumu:**

- Neurobiologické mechanismy bolesti a jejich farmakologické ovlivnění (hlavní zamerení)
- Behaviorální modely neuropsychických poruch a neuropsychofarmaka

### **Téma DSP pro PhD studium:**

Opioidní hyperalgezie – její farmakologické a neurobiologické aspekty

### **Anotace:**

Opioidní hyperalgezie je projev zvýšeného vnímání bolesti, které se někdy vyskytuje po dlouhodobé aplikaci opioidů a představuje někdy problém u pacientů dlouhodobě léčených opioidy. Jde vlastně o paradoxní jev, protože opioidy i neopioidní analgetika mají bolest tlumit. Ve výzkumu je dosud pozornost zaměřena výhradně na účinek analgetik v čase jejich maximálních hladin v plazmě, tj v době jejich maximálního analgetického účinku. Není známo, zda po odeznění vlastního analgetického účinku nedochází naopak k „zmnožení“ bolesti (tzv „rebound phenomenon“ známý u hypnotik). O farmakologických a neurobiologických mechanismech hyperalgesie po opioidech (případně po neopioidních analgetících) je zatím známo málo.

### **Publikace k tématu PGS:**

Janovský M., Kršiak M. (2011): Codeine did not increase analgesic efficacy of coxibs in contrast to that of paracetamol or ibuprofen: isobolographic analysis in mice *Neuroendocrinology Letters* 32(2):164-169.

Procházková M., Zanvit P., Doležal T., Prokešová L., Kršiak M. (2009): Increased gene expression and production of spinal cyclooxygenase 1 and 2 during experimental osteoarthritis pain *Physiological Research* 58 (3): 419-25

Šustková-Fišerová M., Vávrová J., Kršiak M. (2009): Brain levels of GABA, glutamate and aspartate in sociable, aggressive and timid mice: an in vivo microdialysis study. *Neuroendocrinology Letters* 30 (1):79-84.

Soukupová M., Doležal T., Kršiak M. (2009): The synergistic interaction between rilmenidine and paracetamol in the writhing test in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*

### **3-5 nejvýznamnější publikací školitele:**

Kršiak M. (1975): Timid singly-housed mice: their value in prediction of psychotropic activity of drugs. *Br. J. Pharmac.* 55: 141-150.

Kršiak M., Tomašíková Z., Líkařová E., Fousková H., Sajvera J., Elis J. (1980): Kombinované analgetikum. Popis vynálezu k autorskému osvědčení č. 202328 ze dne 8. 8. 1980. Na základě tohoto autorského osvědčení je vyráběno léčivo Ataralgin (několik desítek millionů tablet ročně).

Rokyta R., Kršiak M., Kozák J. (2012): Bolest. Tigris, Praha, 747 str (kniha – monografie)

## MUDr. Nikolina Kutinová Canová, Ph.D.

**Název pracoviště:** Farmakologický ústav 1.LF UK a VFN

**Plná adresa pracoviště:** Albertov 4, 128 00 Praha 2

**Tel., fax:** +420 224 968 104

**E-mail:** [nikolina.canova@lf1.cuni.cz](mailto:nikolina.canova@lf1.cuni.cz)

**Adresa webových stránek:** <http://farm.lf1.cuni.cz/zaloha/>

### Zaměření výzkumu:

Studium oxidativního stresu a energetického metabolismu v tukové a jaterní tkáni během současného působení různých stresorů a potenciálně projektivních látek (např. antioxidantů) syntetického nebo přírodního původu jak *in vitro* (buněčné kultury) tak *in vivo* s následným vyhodnocením buněčné, biochemické a molekulární odpovědi.

### Témata DSP pro PhD studium:

1. Perspektivy farmakologického a klinického přínosu aktivátorů a inhibitorů sirtuinu 1 a AMPK při oxidativním poškození a regulaci energetického metabolismu v tukové a jaterní tkáni
2. Antioxidanty: příklad sloučenin podobných resveratrolu s allosterickým mechanismem ovlivnění epigenetických lékových cílů

### Anotace témat:

1. Vzhledem k přibývajícím důkazům o existenci podobností mezi signálními kaskádami AMPK (AMP-aktivované protein kinázy) a histon/proteinové deacetylázy, sirtuinu 1 (SIRT1, silent information regulator T1), jejich vzájemné regulaci a sdílení mnoha společných cílových molekul ovlivňujících buněčný energetický metabolismus (včetně oxidace mastných kyselin, glukoneogeneze, adipogeneze, sekrece inzulínu, homeostázy glukózy a cholesterolu), zánětlivou reakci a mitochondriální aktivitu v adipocytech a hepatocytech, soustředí se naše vědecká práce na modulaci aktivity AMPK a SIRT1 po aplikaci potenciálně významných léčivých látek přírodního (např. resveratrol) nebo syntetického (např. SRT1720) původu s cílem dále objasnit vzájemné propojení SIRT1/AMPK.
2. Sirtuiny se řadí do III. třídy histonových deacetyláz (HDACs) nebo-li NAD<sup>+</sup>-dependentních proteinových deacetyláz, které katalyzují odstranění acetylové skupiny z Nε atomu aminokyseliny lysinu. Významná je především deacetylace histonů sirtuinem 1 vedoucí k epigenetické represi a umlčení („silencing“) genové transkripce. Farmakologické strategie využívající allosterické mechanismy k modulaci sirtuinů látkami o malé molekule dosahují stále většího pokroku v oblasti lidského výzkumu při snaze nalézt potenciální klinické uplatnění. Značná kapacita využití v různých lékařských oborech je přisuzována přirozeně se vyskytujícím cytoprotektivním antioxidantům, jako je resveratrol (trans-3,4',5-trihydroxystilben), a dalším příbuzným látkám přírodního (např. kvercetin) nebo syntetického (např. SRT1720) původu s podobnými molekulárními mechanismy působení a fyziologickými účinky. Proto se biomedicínský výzkum využívající metody aktivace / inhibice sirtuinů malými molekulami prostřednictvím allosterických mechanismů velmi rychle rozvíjí. Horečná aktivita v této oblasti výzkumu je podporována nadějí, že tyto látky pomohou vyléčit řadu metabolických onemocnění a zastavit stárnutí.

### **3-5 významných publikací k tématům PGS:**

Farghali H, Kutinová Canová N, Lekić N: Resveratrol and related compounds as antioxidants with an allosteric mechanism of action in epigenetic drug targets. *Physiological Research* 2013, 1(62): ( v tisku).

Farghali H., Kutinová Canová N.: Allosterická vazebná místa jako molekulární cíle pro vývoj, design a působení nových léčiv. *Chemické Listy* 2013. (přijato k publikování).

Kutinová Canová N, Gaier N, Farghali H. Perspectives on pharmacological and clinical benefits from sirtuin 1 activators in oxidative damage. *Časopis lékařů českých* 2012; 151 (4): 187-189.

Černý D, Kutinová Canová N, Martínek J, Hořínek A, Kmoníčková E, Zídek Z, Farghali H. Effects of resveratrol pretreatment on tert-butylhydroperoxide induced hepatocyte toxicity in immobilized perfused hepatocytes: involvement of inducible nitric oxide synthase and hemoxygenase-1. *Nitric Oxide – Biology and Chemistry* 2009; 20(1): 1-8.

Kutinová Canová N, Martínek J, Kmoníčková E, Zídek Z, Kameníková L, Farghali H. Modulation of spontaneous and lipopolysaccharide-induced nitric oxide production by D-galactosamine in rat hepatocyte culture and the sequence on hepatocyte apoptosis. *Toxicology Mechanisms and Methods* 2008; 18: 63-74.

### **Nejvýznamnější publikace školitele:**

Kasper HU, Konze E, Kutinová Canová N, Dienes HP, Dries V: Cryopreservation of precision cut tissue slices (PCTS): Investigation of morphology and reactivity. *Experimental and Toxicological Pathology* 2011; 63(6):575-80.

Farghali H, Hodis J, Kutinová-Canová N, Potměšil P, Kmoníčková E, Zídek Z. Glucose release as a response to glucagon in rat hepatocyte culture: involvement of NO signaling. *Physiological Research* 2008; 57(4): 569-75.

Hodis J, Kutinová Canová N, Potměšil P., Kameníková L, Kmoníčková E, Zídek Z, Farghali H. The role of adrenergic agonists on glycogenolysis in rat hepatocyte culture and possible involving of NO. *Physiological Research* 2007; 56 (4): 419-25.

Kutinová Canová N, Kmoníčková E, Martínek J, Zídek Z, Farghali H. Thapsigargin, a selective inhibitor of sarco-endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPases, modulates NO production and cell death of primary rat hepatocytes in culture. *Cell Biology and Toxicology* 2007; 23(5):337-54.

Kutinová Canová N, Lincová D, Kmoníčková E, Kameníková L, Farghali H. Nitric oxide production from rat adipocytes is modulated by  $\beta$ 3-adrenergic receptor agonists and is involved in a cyclic AMP-dependent lipolysis in adipocytes. *Nitric Oxide – Biology and Chemistry* 2006; 14 (3): 200-211.

Canová N, Lincová D, Farghali H. Inconsistent effect of nitric oxide on lipolysis in isolated rat adipocytes. *Physiological Research*, 2005, 54: 387-393.

Canová N, Kmoníčková E, Lincová D, Vítek L, Farghali H. Evaluation of a flat membrane bioreactor for pharmacotoxicological applications: evidence that inhibition of spontaneously produced nitric oxide improves cell functionality. *Alternatives to Laboratory Animals* 2004; 32 (1): 25-35.

Farghali H, Canová N, Kučera T, Martínek J, Mašek K. Nitric oxide synthase inhibitors modulate lipopolysaccharide-induced hepatocyte injury: Dissociation between in vivo and in vitro effects. *International Immunopharmacology* 2003; 3 (12): 1627-1638.

Farghali H, Canová N, Gaier N, Lincová D, Kmoníčková E, Střeštíková P, Mašek K. Inhibition of endotoxemia-induced nitric oxide synthase expression by cyclosporin A enhances hepatocyte injury in rats: amelioration by NO donors. *International Immunopharmacology* 2002; 2 (1): 117-127.

## **doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA**

**Název pracoviště:** Farmakologický ústav 2. LF UK

**Plná adresa pracoviště:** Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5 – Motol

**Tel.:** +420 257 296 451

**E-mail:** [zoltan.paluch@lfmotol.cuni.cz](mailto:zoltan.paluch@lfmotol.cuni.cz)

**Adresa webových stránek:** <http://www.lf2.cuni.cz/farmakologicky-ustav-2-lf-uk-0>

### **Zaměření výzkumu:**

Personalizovaná medicína je základním požadavkem moderní medicíny. Zajišťuje nejen racionální farmakoterapii, ale ve významné míře přispívá i ke kvalitě, účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie. Cílem výzkumu je přispět k zavedení personalizované medicíny do klinické praxe.

### **Témata DSP pro Ph.D studium:**

1. Účinnost antiagregační a antikoagulační léčby u nemocných s endokrinologickými onemocněními.
2. Nežádoucí účinky biologických léčiv

### **Anotace:**

1. Antiagregační a antikoagulační léčba je důležitou součástí primární a sekundární prevence trombotických komplikací. Účinnost léčby je však významně ovlivněna přidruženými chorobami. Stále se diskutuje o změně účinnosti antiagregační léčby u diabetu a u onemocnění štítné žlázy.

Cíl výzkumného programu: Zjistit účinnost antiagregační a antikoagulační léčby u nemocných s přítomností endokrinologických onemocnění a faktory, které na tyto změny mohou mít vliv.

### **Publikace k tématu PGS:**

Richter T, Alusik S, Paluch Z, Burianova I, Cybulja A, Sadilkova L.: Suppressive effect of citalopram on plasma concentrations of thromboxane B2. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015 Nov;75(7):615-20. doi: 10.3109/00365513.2015.1066848. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26205292

Sadilkova L., Paluch Z., Mottlova J., Bednar F., Alusik S.: The effect of selected pre-analytical phase variables on plasma thromboxane A2 measurement in humans. *Int J Lab Hematol*. 2013; 35(1): 92-100.

Bednar F., Tencer T., Plasil P., Paluch Z., Sadilkova L., Prucha M., Kopa M.: Evaluation of aspirin's effect on platelet function early after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012; 26(4): 575-580.

Paluch Z., Jedlickova V., Skibova J., Adamek T., Alusik S.: The effectiveness of antiplatelet treatment with aspirin in polymorbid patients. *Int Angiol.* 2007; 26: 206-212.

2. Biologická léčiva nebo tzv. cílená léčiva jsou v současné době velmi důležitou skupinou léčiv. V klinické praxi mají stále širší uplatnění, jejich farmakokinetika se však výrazně liší od farmakokinetiky dosud užívaných léčiv a jsou provázeny mnohými nežádoucími účinky. Jejich odlišnou absorpci, distribuci, metabolismus, eliminaci se zatím nepodařilo zcela objasnit. Cílem výzkumného programu: Sledovat nežádoucí účinky biologických léčiv, identifikovat jejich rizikové faktory a přispět k objektivizaci a zvýšení bezpečnosti a účinnosti léčby.

#### **Nejvýznamnější publikace školitele:**

Alusik S, Paluch Z.: Metformin: The past, presence, and future.

*Minerva Med.* 2015 Aug;106(4):233-8. Epub 2014 Dec 23. Review. PMID: 25532538

Chrbolka P., Paluch Z., Alusik S.: Current perspective of tinnitus and its therapeutic options. *European Geriatric Medicine* 2015; 6: 170-174.

Alusik S., Kalatova D., Paluch Z.: Serotonin syndrome. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014; 35(4): 265-273.

Richter T., Paluch Z., Alusik S.: The non-antidepressant effects of citalopram: a clinician's perspective. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014; 35(1): 7-12. Review.

Tesfaye H., Paluch Z., Jedlickova B., Skokanova J.: Significant number of elderly patients live with potentially toxic levels of digoxin most probably overlooked for long enough Recent Researches in Medicine & Medical Chemistry, Kos Island, WSEAS Press: 2012; 213-219.

Alusik S., Paluch Z., Lejskova M., Adamek T.: The inhibitory effect of statins on urinary 11-dehydrothromboxane levels. *Int Angiol.* 2010; 29(3): 255-259.

Alušík Š., Jedličková V., Paluch Z., Lejsková M.: Stanovení plazmatických koncentrací kyseliny salicylové při ověřování spolupráce pacienta v léčbě kyselinou acetylsalicylovou. *Chemické listy* 2010; 104, 803-806.

Bednar F., Osmancik P., Hlavicka J., Jedlickova V., Paluch Z., Vanek T.: Aspirin is insufficient in inhibition of platelet aggregation and thromboxane formation early after coronary artery bypass surgery. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27: 394-399.

Alusik S., Paluch Z., Jedlickova V.: The influence of long-term hormonal contraception and smoking on plasma concentrations of nitrite and nitrate. *Med Sci Monit.* 2005; 11: 61-64.

## **doc. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.**

**Název pracoviště:** Farmakologický ústav 1. LF UK

**Plná adresa pracoviště:** 128 00 Praha 2, Albertov 4

**Tel.:** +420 224 968 146, fax: +420 224 921 867

**E-mail:** [ondrej.slanař@LF1.cuni.cz](mailto:ondrej.slanař@LF1.cuni.cz)

**Adresa webových stránek:** <http://www.lf1.cuni.cz/>

### **Témata výzkumných projektů:**

Studium genetických predispozic pro účinnost a snášenlivost léčiv.

Studium biotransformace léčiv s ohledem na variabilitu farmakokinetiky léčiv.

Farmakokinetika léčiv.

### **Vybrané publikace:**

Johnson CH, Slanař O, Krausz KW, Kang DW, Patterson AD, Kim JH, Luecke H, Gonzalez FJ, Idle JR. Novel metabolites and roles for  $\alpha$ -tocopherol in humans and mice discovered by mass spectrometry-based metabolomics. *Am J Clin Nutr.* 2012 Oct;96(4):818-30. Epub 2012 Sep 5.

Buzková H, Pechandová K, Danzig V, Vareka T, Perlik F, Zak A, Slanař O.

Lipid-lowering effect of fluvastatin in relation to cytochrome P450 2C9 variant alleles frequently distributed in the Czech population. *Med Sci Monit.* 2012 Aug;18(8):CR512-517.

Matouskova O, Slanař O, Chytil L, Perlik F. Pupillometry in healthy volunteers as a biomarker of tramadol efficacy. *J Clin Pharm Ther.* 2011 Aug;36(4):513-7. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01203.x. Epub 2010 Aug 24.

Patterson AD, Slanař O, Krausz KW, Li F, Höfer CC, Perlik F, Gonzalez FJ, Idle JR. Human urinary metabolomic profile of PPAR $\alpha$  induced fatty acid beta-oxidation. *J Proteome Res.* 2009 Sep;8(9):4293-300. doi:10.1021/pr9004103.

Zhen Y, Slanař O, Krausz KW, Chen C, Slavík J, McPhail KL, Zabriskie TM, Perlik F, Gonzalez FJ, Idle JR. 3,4-Dehydrodebrisoquine, a novel debrisoquine metabolite formed from 4-hydroxydebrisoquine that affects the CYP2D6 metabolic ratio. *Drug Metab Dispos.* 2006 Sep;34(9):1563-74. Epub 2006 Jun 16.



## **doc. MUDr. Petra Svozílková, Ph.D.**

**Název pracoviště:** Oční klinika 1. LF UK a VFN v Praze  
**Plná adresa pracoviště:** U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2  
**Tel., fax:** +420 224 962 350, 224 912 631

**E-mail:** [petra.svozilkovalf1.cuni.cz](mailto:petra.svozilkovalf1.cuni.cz)

**Adresa webových stránek:** <http://ocni.lf1.cuni.cz/>  
<http://www.vfn.cz/pracoviste/kliniky-a-oddeleni/ocni-klinika/>

### **Zaměření výzkumu:**

Experimentální model autoimunitní uveitidy

### **Témata DSP pro PhD studium:**

Studium imunopatologických mechanismů nitroočních zánětů a možností jejich ovlivnění

**Anotace témat:** Autoimunitní uveitida je závažné, zrak ohrožující onemocnění, které zůstává u části pacientů rezistentní ke konvenční imunosupresivní i biologické léčbě. Vzhledem k tomu, že uveitida postihuje především střední věkovou skupinu, tedy pacienty v produktivním věku, jedná se i o závažný socioekonomický problém. Molekulární podstata vzniku uveitidy ani efektorové mechanismy nebyly dosud plně objasněny. Naším cílem je pomocí molekulárně-biologických metod prohloubit dosavadní poznatky o imunopatologických mechanismech nitroočních zánětů.

### **3-5 významných publikací k tématům PGS:**

Svozílková, P., Bysterská, P., Mašek, K., Valenta, Z., Zvárová, J., Farghali, H.: Comparison of FK 506, mycophenolate mofetil and aminoguanidine effects on delay of corneal allograft rejection in an experimental model of low-risk and high-risk keratoplasty. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 2006, 28: 335–340.

Bysterská, P., Svozílková, P., Farghali, H.: The effect of certain immunosuppressants on non-specific immunity cells in murine corneal grafts: study on early phases after transplantation. *Physiological Research* 2007, 56: 603-610.

Svozílková, P., Heissigerová, J., Brichová, M., Kalvodová, B., Dvořák, J., Říhová, E.: The role of pars plana vitrectomy in the diagnosis and treatment of uveitis. *European Journal of Ophthalmology* 2011, 21: 89-97.

Klímová, A., Heissigerová, J., Vlčková, B., Svozílková, P., Kučera, T., Klaska, I. P.: Experimentální autoimunitní uveitida. Myší model pro testování optimální strategie léčby. Sborník z XX. výročního sjezdu České oftalmologické společnosti, Plzeň, 20.-22.9. 2012: 111 (abstrakt).

### **5 nejvýznamnějších publikací školitele:**

Svozílková, P., Říhová, E., Diblík, P., Kuthan, P., Kovařík, Z., Kalvodová, B.: Varicella zoster virus acute retinal necrosis following eye contusion: case report. *Virology Journal* 2005, 2: 77.

Svozílková, P., Heissigerová, J., Brichová, M., Kalvodová, B., Dvořák, J., Říhová, E.: A coincidence of cytomegalovirus retinitis and intraocular lymphoma in a patient with systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Virology Journal* 2013, 10: 18.

Svozílková, P., Říhová, E., Heissigerová, J., Brichová, M., Jeníčková, D., Kalvodová, B.: Farmakoterapie uveitid. *Klinická farmakologie a farmacie* 2009, 23 (3): 115-119.

Heissigerová, J., Říhová, E., Svozílková, P., Brichová, M., Jeníčková, D.: Současné přístupy k léčbě neinfekčních uveitid. *Česká a slovenská oftalmologie* 2009, 65 (5): 162-166.

Svozílková, P., Říhová, E., Brichová, M., Plšková, J., Jeníčková, D., Kalvodová, B.: Sympatická oftalmie. Česká a slovenská oftalmologie 2006, 62 (3): 218–223.

Svozílková, P., Říhová, E., Kontur, A., Plšková, J., Jeníčková, D., Kovařík, Z.: TINU syndrom. Česká a slovenská oftalmologie 2006, 62 (4): 255–262.

#### **Monografie a kapitoly v monografiích:**

ŘÍHOVÁ, E. a kol. (Eds) *Uveitidy*. Praha : Grada 2009.

SVOZÍLKOVÁ, P. Farmakoterapie v oftalmologii. In: LINCOVÁ, D., FARGHALI, H. et al. (Eds) *Základní a aplikovaná farmakologie*. Praha : Galén 2007, p. 581-588.

SVOZÍLKOVÁ, P. Anatomie a fyziologie. In: KUČHYNKA, P. a kol. (Eds) *Oční lékařství*. Praha : Grada 2007, p. 428.

SVOZÍLKOVÁ, P. Endoftalmitidy In: KUČHYNKA, P. a kol. (Eds) *Oční lékařství*. Praha : Grada 2007, p. 443-444.

SVOZÍLKOVÁ, P. Sympatická oftalmie In: KUČHYNKA, P. a kol. (Eds) *Oční lékařství*. Praha : Grada 2007, p. 447.

### **doc. RNDr. Petr Svoboda, Ph.D., DrSc**

**Název pracoviště:** Fyziologický ústav AV Č R, v. v. i.

**Plná adresa pracoviště:** Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4 - Krč

**Tel., fax:** +420 241 062 478, 241 062 533

**E-mail:** [svobodap@biomed.cas.cz](mailto:svobodap@biomed.cas.cz)

**Adresa webových stránek:** <http://sun2.biomed.cas.cz/fgu/cz/index.php?skript=oddeleni/323.php>

#### **Zaměření výzkumu:**

Trimerní G-proteiny, receptory pro opiáty, struktura a funkce buněčné membrány, desensibilizace hormonální akce

#### **Témata DSP pro PhD studium:**

1) Úloha desensibilizace delta-opiátových receptorů při dlouhodobé adaptaci na morfium; problém drogové závislosti

Ujcikova, H., Dlouha, K., Bourova, L., Vosahlikova, M., Kagan, D., Svoboda, P. # (2011) Up-regulation of adenylylcyclase I and II induced by long-term adaptation of rats to morphine fades away 20 days after morphine withdrawal. *BBA General Subjects*, 1810, 1220-1229

Bourova, L., Vosahlikova, M., Kagan, D., Dlouha, K., Novotny, J. and Svoboda, P. # (2010) Long-term adaptation to high doses of morphine causes desensitization of  $\mu$ -OR- and  $\delta$ -OR-stimulated G protein response in fore brain cortex but not the decrease in the amount of G protein alpha subunits. *Medical Science Monitor (MCM)*, 16(8), 260-270

Bourova, L., Stöhr, J., Lisy, V., Rudajev, V., Novotny, J. and Svoboda, P. # (2009) G-protein activity in Percoll-purified plasma membranes, bulk plasma membranes and low-density plasma membranes isolated from rat cerebral cortex (2009) *Medical Science Monitor (MCM)*, 15(4), BR111-122 IF= 1.607

2) Úloha interfáze membrána-voda při signalizaci receptorů pro opiáty

Miroslava Vosahlikova and Petr Svoboda # (2011) The influence of monovalent cations on trimeric

G protein Gi1 $\alpha$  activity in HEK293 cells stably expressing DOR-Gi1 $\alpha$  (Cys351-Ile351) fusion protein. *Phys. Res.*, 60 (3) 541-54

Sykora, J., Bourova, L., Hof, M. # and Svoboda, P. # (2009) The effect of detergents on trimeric G-protein activity in isolated plasma membranes from rat brain cortex; correlation with studies of DPH and Laurdan fluorescence. *BBA Biomembranes*, 1788, 324-332

### 3) Úloha membránových domén a cholesterolu ve struktuře buněčné membrány

Brejchová, J, Sýkora, J, Dlouhá, K., Roubalová, L., Ostašov, P., Vošahlíková, M., Hof, M., Svoboda, P. (2011) Fluorescence spectroscopy studies of HEK293 cells expressing DOR- Gi1 $\alpha$  fusion protein; the effect of cholesterol depletion. *BBA Biomembr.*, 1808, 2819-2829

Bourova, L., Kostrnova, A., Hejnova, L., Pesanova, Z., Moon, H.-Y., Novotny, J., -opioid receptors exhibit high efficiency Milligan, G. and Svoboda, P. (2003) when activating trimeric G proteins in membrane domains. *J. Neurochem.* 85, 34-49

Ostašov, P., Bourova, L., Hejnova, L., Novotny, J.# and Petr Svoboda (2007) Disruption of the plasma membrane integrity by cholesterol depletion impairs effectiveness of TRH receptor-mediated signal transduction via proteins. *J. of Receptors and Signal Transduction.* 27, Gq/G11 335-352

Ostašov, P., Krůšek, J., Durchánková, D., Hejnová, L., Svoboda, P. and Novotný, J. # (2008) Ca<sup>2+</sup> responses to thyrotropin-releasing hormone and angiotensin II: the role of plasma membrane integrity and effect of G11 $\alpha$  protein over-expression on homologous and hetero-logous desensitization of hormone response. *Cell Biochemistry and Function* 26, 264-274

### 6) Účinek beta-blokátorů na hydrofobní zónu buněčné membrány a alosterické ovlivnění vlastností beta-adrenergního receptoru.

Svoboda P., Svartengren J., Snochowski J., Houstek J. and Cannon B. (1979) High number of high affinity binding sites for (-)-3H dihydroalprenolol on isolated hamster brown fat cells. *Eur. J. Biochem.* 102, 203-210, 1979

Novotný, J. and Svoboda, P. (1998) The long (GsL) and short (GsS) variants of the stimulatory guanine-nucleotide-binding protein. Do they behave in an identical way? *J. Mol. Endocrinol.* 20, 163-173

### Publikace školitele v posledních 5 letech:

Ostašov, P., Bourova, L., Hejnova, L., Novotny, J. and Petr Svoboda (2007) Disruption of the plasma membrane integrity by cholesterol depletion impairs effectiveness of TRH proteins. *J. of Receptors and Receptor-mediated signal transduction via Gq/G11 Signal Transduction.* 27, 335-352

Ostašov, P., Krůšek, J., Durchánková, D., Hejnová, L., Svoboda, P. and Novotný, J. (2008) Ca<sup>2+</sup> responses to thyrotropin-releasing hormone and angiotensin II: the role of plasma membrane integrity and effect of G11 $\alpha$  protein over-expression on homologous and hetero-logous desensitization of hormone response. *Cell Biochemistry and Function* 26, 264-274 Dana Durchanková, Jiri Novotny and Petr Svoboda (2008) Time-course of agonist-induced solubilization of trimeric Gq $\alpha$ /G11 $\alpha$  proteins resolved by two-dimensional electrophoresis. *Phys. Res.* 57, 195-203

Drastichova, Z., Bourova, L., Lisy, V., Hejnova, L., Rudajev, V., Stohr, J., Durchankova, D., Ostašov, P., Teisinger, J., Soukup, T., Novotny, J. and Svoboda, P. (2008) Subcellular redistribution of trimeric G-proteins – potential mechanism of desensitisation of hormone response; internalization, solubilisation, down-regulation. *Phys. Res.* 57 (Suppl.) S1-S10, 2008

Bourova, L., Stöhr, J., Lisy, V., Rudajev, V., Novotny, J. and Svoboda, P. (2009) G-protein activity in Percoll-purified plasma membranes, bulk plasma membranes and low-density plasma membranes isolated from rat cerebral cortex (2009) *Medical Science Monitor (MCM)*, 15(4), BR111-122

Sykora, J., Bourova, L., Hof, M. and Svoboda, P. (2009) The effect of detergents on trimeric G-protein activity in isolated plasma membranes from rat brain cortex; correlation with studies of DPH and Laurdan fluorescence. *BBA Biomembranes*, 1788, 324-332

Drastichova, Z., Bourova, L., Hejnova, L., Jedelsky, P., Svoboda, P. and Novotny, J. (2010) Protein

alterations induced by long-term agonist treatment of HEK293 cells expressing thyrotropin-releasing hormone receptor and G11 $\alpha$  protein. J. Cell. Biochem. 109, 255-264 Lenka Rezakovaa,b, Evzen Bouraa, Petr Hermanc, Jaroslav Vecer, Lenka Bourova, Miroslav Sulc, Petr Svoboda, Veronika Obsilovab and Tomas Obsila (2010) 14-3-3 protein interacts with and effects the structure of RGS domain of regulator of G protein signaling 3 (RGS3). Journal of Structural Biology, 170, 451-461

Bourova, L., Vosahlikova, M., Kagan, D., Dlouha, K., Novotny, J. and Svoboda, P. (2010) Long-term adaptation to high doses of morphine causes desensitization of  $\mu$ -OR- and  $\delta$ -OR-stimulated G protein response in fore brain cortex but not the decrease in the amount of G protein alpha subunits. Medical Science Monitor (MCM), 16(8), 260-270

Miroslava Vosahlikova and Petr Svoboda (2011) The influence of monovalent cations on trimeric G protein Gi1 $\alpha$  activity in HEK293 cells stably expressing DOR-Gi1 $\alpha$  (Cys351-Ile351) fusion protein. Phys. Res., 60 (3) 541-547

Brejchová, J, Sýkora, J, Dlouhá, K., Roubalová, L., Ostašov, P., Vošahlíková, M., Hof, M., Svoboda, P. (2011) Fluorescence spectroscopy studies of HEK293 cells expressing DOR- Gi1 $\alpha$  fusion protein; the effect of cholesterol depletion. BBA Biomembranes, 1808, 2819-2829

Ujcikova, H., Dlouha, K., Bourouva, L., Vosahlikova, M., Kagan, D., Svoboda, P. (2011) Up-regulation of adenylylcyclase I and II induced by long-term adaptation of rats to morphine fades away 20 days after morphine withdrawal.

BBA General Subjects, 1810, 1220-1229

Dmytro Kagan, Katerina Dlouha, Lenka Roubalova, Petr Svoboda (2012) Ontogenetic development of GABAB-receptor signaling cascade in plasma membranes isolated from rat brain cortex; the number of GABAB-receptors is high already shortly after the birth.

Physiol. Res. 61 (6), 629-635

## **PharmDr. Magdalena Šustková roz. Fišerová, CSc.**

**Název pracoviště:** Ústav farmakologie 3. LF UK

**Plná adresa pracoviště:** 100 00 Praha 10, Ruská 87

**Tel.:** +420 267 102 450, 267 102 404

**Fax:** +420 267 102 461

**E-mail:** [Magdalena.Sustkova@lf3.cuni.cz](mailto:Magdalena.Sustkova@lf3.cuni.cz)

**Adresa webových stránek:** <http://www.lf3.cuni.cz/>

### **Zaměření výzkumu :**

Výzkum mechanismů drogových závislostí a účinků drog, se zaměřením na opioidní a alkoholovou závislost, závislost na stimulantech a na nové syntetické drogy a nové drogové trendy. Hledání a výzkum nových neurobiologických mechanismů potenciálně využitelných v terapii závislostí. Výzkum vztahů mezi různými typy stresu či duševních poruch a příjmem drog, s výhledem možného využití v terapii závislostí. Výzkum pomocí neurobiologických, behaviorálních a základních molekulárních metod, spolupráce s Klinikou adiktologie 1. LFUK a VFN.

### **Témata DSP pro PhD studium :**

Neurobiologické mechanismy a léčba drogových závislostí se zaměřením na opioidy.

Neurobiologické mechanismy a léčba drogových závislostí se zaměřením na stimulační látky a nové drogové trendy.

### **5 vybraných publikací školitele :**

Sustkova-Fiserova M., Vavrova J., Krsiak M.: Brain levels of GABA, glutamate and aspartate in sociable, aggressive and timid mice: an in vivo microdialysis study. Neuroendocrinology Letters 30 (1), 101-106, 2009

Uhlířová, L., Sustková-Fiserová, M., Krsiak, M.: Behavioral effects of flumazenil in the social conflict test in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 171(3), 259-269, 2004

Spanagel, R.; Siegmund, S.; Cowen, M.; Schroff, K.C.; Schumann, G.; Fiserová, M.; Sillaber, I.; Wellek, S.; Singer, M.; Putzke, J.: The neuronal nitric oxide synthase gene is critically involved in neurobehavioral effects of alcohol. *J. Neurosci.* 22 (19): 8676 - 8683, 2002

Fiserová M., Consolo S., Krsiak M: Chronic morphine induces long-lasting changes in acetylcholine release in rat nucleus accumbens core and shell: an in vivo microdialysis study. *Psychopharmacology* 142:85-94, 1999;

Sovak, M.; Terry, R.; Abramjuk, C.; Faberová, V.; Fiserová, M.; Laznicek, M.; Leuschner, J.; Malinák, J.; Zahradník, P.; Masner, O.; Seligson, A.: losimenol, a low-viscosity nonionic dimer: preclinical physicochemistry, pharmacology, and pharmacokinetics. *Invest. Radiol.* 39 (3), 171-181, 2004

## **prof. MUDr Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN**

### **Název pracoviště:**

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN

**Plná adresa pracoviště:** U nemocnice 2, 128 08 Praha 2

**Tel., fax:** +420 224 962 696, 224 962 585

**E-mail:** [vladimir.tesar@vfn.cz](mailto:vladimir.tesar@vfn.cz)

**Adresa webových stránek:** [www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

### **Zaměření výzkumu:**

ANCA-asociovaná vaskulitida, lupusová nefritida, IgA nefropatie, polycystické ledvin, kardiovaskulární rizikové faktory u nemocí ledvin

### **Témata DSP pro PhD studium:**

optimální terapeutické režimy u pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou a lupusovou nefritidou, genetické rizikové faktory disponující k výše uvedeným onemocněním a jejich odpovědi na léčbu

### **Anotace témat:**

S nástupem nových imunosupresiv a biologické léčby stoupá naléhavost individualizace léčby, která by měla být založena na znalosti genetických faktorů disponujících k rychlejší progresi, farmakogenomice a sledování nových biomarkerů

### **3-5 významných publikací k tématům PGS:**

#### **Nejvýznamnější publikace školitele:**

[Long-term outcome of severe alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study.](#)

Hrusková Z, Casian A, Konopasek P, Svobodová B, Frausová D, Lanská V, Tesař V, Jayne D.

*Scand J Rheumatol.* 2013 Feb 4. [Epub ahead of print]

[The coincidence of IgA nephropathy and Fabry disease.](#)

Maixnerová D, Tesař V, Ryšavá R, Reiterová J, Poupětová H, Dvořáková L, Goláň L, Neprašová M, Kidorová J, Merta M, Honsová E.

BMC Nephrol. 2013 Jan 11;14:6. doi: 10.1186/1471-2369-14-6.

[Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy.](#)

Svobodova B, Honsova E, Ronco P, Tesar V, Debiec H.

Nephrol Dial Transplant. 2012 Dec 6. [Epub ahead of print]

[TRPC6 gene variants in Czech adult patients with focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease.](#)

Obeidová L, Reiterová J, Lněnička P, Štekrová J, Šafránková H, Kohoutová M, Tesař V.

Folia Biol (Praha). 2012;58(4):173-6.

[Renalase, Hypertension, and Kidney -- The Discussion Continues.](#)

Malyszko J, Malyszko JS, Rysz J, Mysliwiec M, Tesar V, Levin-Iaina N, Banach M.

Angiology. 2012 Sep 11. [Epub ahead of print]

[Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association \(EULAR/ERA-EDTA\) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis.](#)

Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dörner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association.

Ann Rheum Dis. 2012 Nov;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.

[Serum cytokine profile in patients with active lupus nephritis.](#)

Koenig KF, Groeschl I, Pesickova SS, Tesar V, Eisenberger U, Trendelenburg M.

Cytokine. 2012 Nov;60(2):410-6. doi: 10.1016/j.cyto.2012.07.004. Epub 2012 Jul 28.

[Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis.](#)

Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, Baslund B, Brenchley P, Bruchfeld A, Chaudhry AN, Cohen Tervaert JW, Deloukas P, Feighery C, Gross WL, Guillevin L, Gunnarsson I, Harper L, Hrušková Z, Little MA, Martorana D, Neumann T, Ohlsson S, Padmanabhan S, Pusey CD,

Salama AD, Sanders JS, Savage CO, Segelmark M, Stegeman CA, Tesař V, Vaglio A, Wieczorek S, Wilde B, Zwerina J, Rees AJ, Clayton DG, Smith KG.

N Engl J Med. 2012 Jul 19;367(3):214-23. doi: 10.1056/NEJMoa1108735.

[Recent news in the treatment of lupus nephritis.](#)

Tesar V, Hruskova Z.

Minerva Med. 2012 Aug;103(4):235-51. Review.

[Determinants of circulating matrix metalloproteinase-2 and pregnancy-associated plasma protein-A in patients with chronic kidney disease.](#)

Zakiyanov O, Kalousova M, Kratochvilova M, Kriha V, Zima T, Tesar V.

Clin Lab. 2012;58(5-6):471-80.

[Changes in levels of matrix metalloproteinase-2 and -9, pregnancy-associated plasma protein-A in patients with various nephropathies.](#)

Zakiyanov O, Kalousova M, Kratochvilova M, Kriha V, Zima T, Tesar V.

J Nephrol. 2012 Jul 2:0. doi: 10.5301/jn.5000136. [Epub ahead of print]

[Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis.](#)

Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F, Snyder HJ, Choi M, Hou P, Scolari F, Izzi C, Gigante M, Gesualdo L, Savoldi S, Amoroso A, Cusi D, Zamboli P, Julian BA, Novak J, Wyatt RJ, Mucha K, Perola M, Kristiansson K, Viktorin A, Magnu-sson PK, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Stefansson K, Boland A, Metzger M, Thibaudin L, Wanner C, Jager KJ, Goto S, Maixnerova D, Karnib HH, Nagy J, Panzer U, Xie J, Chen N, Tesar V, Narita I, Berthoux F, Floege J, Stengel B, Zhang H, Lifton RP, Gharavi AG.

PLoS Genet. 2012;8(6):e1002765. doi: 10.1371/journal.pgen.1002765. Epub 2012 Jun 21.

[Mutational analysis of the NPHS2 gene in Czech patients with idiopathic nephrotic syndrome.](#)

Reiterová J, Safránková H, Obeidová L, Stěková J, Maixnerová D, Merta M, Tesař V.

Folia Biol (Praha). 2012;58(2):64-8.

[Alterations in methylation status of immune response genes promoters in cell-free DNA during a hemodialysis procedure.](#)

Korabecna M, Pazourkova E, Horinek A, Mokrejsova M, Tesar V.

Expert Opin Biol Ther. 2012 Jun;12 Suppl 1:S27-33. doi: 10.1517/14712598.2012.676034. Epub 2012 Apr 16.