

Mgr. Blanka Holendová, PhD.
Laborař výzkumu pankreatických ostrůvků
Fyziologický ústav AV ČR
Videňská 1083, 142 00, Praha, Česká republika

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Nikolý Capkové

Předkládaná disertační práce „Studium bilirubinu a jeho oxidačních produktů“ se zabývá významem bilirubinu ve fyziologii a patofyziologii organismu – zejména pochopením mechanismu účinku na různé typy buněk a mechanismem exkrece na ose játra – žluč – střevo. Nižší koncentrace bilirubinu má silné antioxidační účinky, avšak vyšší koncentrace může působit toxicky. Získané poznatky mají velký přesah do klinické praxe v souvislosti s léčbou novorozenecké žloutenky a Gilbertova a Crigler – Najjarova syndromu I. a II. typu u dospělých, které jsou způsobeny právě zvýšenou koncentrací bilirubinu v krvi. U novorozenců může vysoká koncentrace bilirubinu vést až k defektům vývoje nervové soustavy a dalším negativním důsledkům, což je ještě posíleno u předčasně narozených dětí. Léčba vedoucí ke snížení bilirubinu v krvi je založena na fototerapii modro-zeleným světlem jehož působením se bilirubin rozkládá na méně škodlivý lumirubin a další oxidační produkty, avšak i tato léčba má své vedlejší účinky.

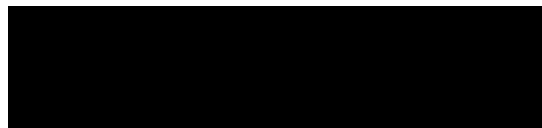
Disertační práce je založena na 4 experimentálních člancích publikovaných v impaktovaných časopisech, které prošly recenzním řízením. Práce je přehledně členěna na jednotlivé části. Úvod patřičně shrnuje dosavadní poznatky v oblasti výzkumu účinků bilirubinu, a je dostatečným základem pro předložené cíle, výsledky a diskusi. Cíle práce jsou jasně definovány.

Disertační práce shrnuje množství poznatků, a není pochyb o tom, že Mgr. Capková úspěšně odvedla dobrou experimentální práci. Jako výhodu vidím možnost pracovat na úrovni buněčných kultur a zároveň na zvířecím modelu potkanů Gunn s chronicky zvýšenou hladinou bilirubinu. Studentka měla možnost seznámit se s širokou škálou laboratorních metod (příprava buněčných kultur, techniky molekulární biologie, hmotnostní spektrometrie, fluorescenční mikroskopie, ad.).

V disertační práci jsem nenašla žádné zásadní chyby, avšak několik drobných připomínek bych měla. Jako poněkud nešťastný hodnotím zvolený citační styl, kdy při citování více článků zároveň je každá citace uvedena zvlášť v závorkách. Na straně 12 je nesprávně definována zkratka HDL. Popisek obrázku 4 je zcela nedostatečný – obrázek včetně popisku by měl být schopný prezentace sám o sobě. Levá část obrázku, která definuje intracelulární stav, je příliš malá. V obrázku jsou použity jiné zkratky než v hlavním textu. Na straně 23 je chybně uvedeno, že analýza řezů hipokampu byla provedena *in situ* (nikoli *in vivo*). Výtku bych také směřovala k chybám v anglickém jazyce – slovosledu ve větách, nesprávným předložkám a slovním spojením.

I přes zmíněné nedostatky Mgr. Nikola Capková jednoznačně prokázala, že má nejlepší předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem, a proto disertační práci velmi ráda doporučuji k obhajobě.

V Praze dne 9.4.2023



Dotazy k předkládané dizertační práci:

- 1.) Existuje nějaký konkrétní důvod, proč jste si pro studium efektů bilirubinu a lumirubinu vybrala zvolené buněčné linie?
- 2.) Mono, di – a tripyroly jsou zmiňované jako důležité oxidační produkty degradace bilirubinu. Jaký je následný metabolický osud těchto molekul? Jaká je stabilita těchto látek?
- 3.) Na základě jakého mechanismu a jakého typu interakcí bylo založeno „vychytávání“ nekonjugovaného bilirubinu pomocí mastných kyselin a/nebo cholesterolu a jeho následné vylučování z těla a předpokládané snížení koncentrace bilirubinu v krvi?
- 4.) Jaký mechanismus se uplatňuje při inhibici mitochondriální respirace bilirubinem?