

Oponentský posudek disertační práce

Ing. Kateřina Žížalová: Metabolické účinky žlučových lipidů

Stěžejním tématem disertační práce Ing. Kateřiny Žížalové „**Metabolické účinky žlučových lipidů**“ jsou změny metabolismu žlučových kyselin při přetížení železem, bakteriální metabolismus žlučových kyselin a využití sérových žlučových kyselin jako marker portální hypertenze. Vedle toho práce řeší i související problémy metodické, konkrétně porovnání stanovení jednotlivých žlučových kyselin enzymovou metodou s metodou LC-MS/MS a optimalizace extrakčního postupu žlučových kyselin před jejich stanovením metodou LC-MS/MS.

Práce je napsána formou komentáře k 5 publikovaným pracím. Výsledky prezentované v disertaci byly publikovány formou článků v odborných recenzovaných časopisech s impakt faktorem, jejichž plné znění je součástí disertace. Disertace je rozčleněna do 5 hlavních kapitol – úvod, cíle práce, publikace, diskuse a citace.

Nejvýznamnějším přínosem disertace je popis nové neinvazivní metody odhadu portální hypertenze na základě sérové hladiny glyko- či taurokonjugátu kyseliny chenodeoxycholové. Zajímavé je i nové pozorování potlačení syntézy žlučových kyselin, které v kombinaci se zvýšením exprese HMG-CoA reduktázy dobře vysvětluje vzestup hladiny cholesterolu u potkanů přetížených železem. Pozoruhodné je vysvětlení izomerace DCA a její přeměny na 7-ketolitocholovou kyselinu *Eggerthella lenta* a nález nových bakteriálních konjugátů žlučových kyselin s jinými aminokyselinami než glycin a taurin.

Práce je napsána čtivou a dobře srozumitelnou formou v českém jazyce. Značná péče je věnována interpretaci vlastních výsledků na pozadí vývoje poznatků ve světě. Rozsah i obsah citované literatury dokumentuje dobrou orientaci autorky v problematice, přispívá ke srozumitelnosti textu a umožňuje kritické zhodnocení výsledků vlastní vědecké práce autorky a jejích spolupracovníků v kontextu světového písemnictví.

K obsahové stránce mám pouze 3 drobné připomínky:

- 1) Na obr. 2 ve vzorci je vazba mezi 6. uhlíkem a substituentem R1 vyznačena tak, že substituent se nachází v poloze alfa. To je v rozporu s tabulkou vpravo, ve které jsou uvedeny 4 žlučové kyseliny nesoucí OH skupinu v poloze 6-beta.
- 2) Na str. 11 chybí odkaz na zdroj obrázku 4

- 3) Na obr. 4 je uvedeno, že redukci dihydroxy-4-cholesten-3-onu katalyzují AKR1D1 a AKR1C4. Význam reakce katalyzované AKR1C4 v metabolismu žlučových kyselin je ale sporný, neboť deficit AKR1D1 není kompenzován AKR1C4 a deficit AKR1C4 (asociovaný s digenním pseudohermafroditismem) nevede k významné poruše syntézy žlučových kyselin

Z formálního hlediska disertace nerespektuje některá z pravidel pro psaní disertační práce uvedených na stránce DISERTAČNÍ PRÁCE (www.lf1.cuni.cz/disertacni-prace), konkrétně

- 1) Disertace neobsahuje souhrn ani v českém ani v anglickém jazyce
- 2) Cíle jsou vymezeny velmi obšírně a nejasně, místy je místo vymezení dílčího cíle rovnou uvedena publikace k cíli se vztahující
- 3) V disertaci chybí kapitola „Závěry“ obsahující zhodnocení cílů a hypotéz
- 4) V autoreferátu chybí seznam publikací k tématu disertace

Závěrem lze konstatovat, že autorka se výborně orientuje ve své výzkumné problematice, ovládá širokou škálu technik analytické chemie a biochemie a je schopna publikovat výsledky své vědecké práce na vysoké odborné úrovni. Ing. Žížalová svou prací významně přispěla k hlubšímu poznání metabolismu žlučových kyselin a jejich možnému využití v klinické praxi. Disertace i přes vytčené nedodržení některých formálních náležitostí přesvědčivě dokládá schopnost autorky samostatně tvořivě vědecky pracovat. S ohledem na publikační aktivitu a vědecký přínos publikovaných prací lze udělení titulu „Ph.D.“ za jménem ing. Žížalové jednoznačně doporučit.

Dotazy:

K publikaci 1: Enzymové stanovení žlučových kyselin se, na rozdíl od stanovení metodou LC-MS, provádí v nedeproteinovaném séru. Přispívá vazba hydrofobních žlučových kyselin resp. jejich solí na proteiny či lipoproteiny k pozorovanému podhodnocování jejich koncentrací stanovovaných enzymovou metodou? Pokud ano, do jaké míry?

K publikaci 5: Podíl glyko- a taurokonjugátů závisí na dostupnosti taurinu v jaterním poolu. Jak by vycházela ROC křivka pro predikci HVPG nad 10 mm Hg na základě

součtu koncentrací TCDCA a GCDCA? Jak si autorka představuje další vývoj směřující k praktickému využití výsledků studie v klinické praxi?

V Praze dne 2.10.2023

Prof. MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc.
Centrum experimentální medicíny IKEM
Laboratoř experimentální hepatologie
Vídeňská 1958/9,
140 21 Praha 4 - Krč
tel. 261362773, fax 241721666
e-mail: milan.jirsa@ikem.cz
a
Laboratoř hepatologie ÚKBLD 1.LFUK
U nemocnice 2
128 08 Praha 2