

Oponentský posudek na dizertační práci s názvem:

Význam biosyntetické a katabolické dráhy cholesterolu u nádorových a zánětlivých onemocnění.

MUDr Martin Leníček

Cholesterol je zcela mimořádnou látkou v živých organismech. Producentem cholesterolu jsou játra, střevo a kůže. Výchozí látkou pro jeho syntézu je acetyl-CoA.

Volný cholesterol musí být v organismu transportován.

Po odštěpení TAG jsou zbytky cholesterolu vychytávány játry, kde spolu s nově syntetizovaným cholesterolem tvoří jaterní pool cholesterolu.

Zpětně resorbovaný cholesterol z periferních tkání obstarávají HDL lipoproteiny. Cholesterol pocházející z HDL je především určen k vylučování do žluče. Část žlučového cholesterolu se spolu s cholesterolem z potravy dostává do cirkulace, zatím co část je přeměněna na koprostanol a jiné steroidy a jsou vylučovány do stolice.

Metabolismus cholesterolu a možnosti jeho ovlivnění jsou již po mnoho let v centru pozornosti vzhledem ke vztahu hypercholesterolemie a aterosklerózy. Rizikový faktor představuje především LDL cholesterol, jehož nadbytek je vychytáván makrofágy.

K ovlivnění hladiny cholesterolu máme v současné době několik léčiv, z nichž nejvýznamnější jsou statiny - inhibitory HMG-CoA reductázy.

HMG-CoA reductáza je klíčovým regulačním enzymem syntézy cholesterolu.

V sedmdesátých letech byl izolován vysoce účinný inhibitor HMG-CoA lovastatin a byl jako první schválen pro terapii hypercholesterolemie. Na základě chemické struktury můžeme statiny rozdělit do dvou skupin.

Ačkoliv jsou předepisovány především nemocným s hypercholesterolemií, celá řada studií si všimá i dalších terapeutických účinků: stabilizace aterosklerotického plátu, zlepšení funkce endotelu a protizánětlivých účinků.

V r. 1985 byly prokázány i jejich protinádorové účinky např. u kolorektálního karcinomu. Na druhé straně existují klinické studie, které neprokázaly účinek u řady malignit. Situaci komplikují i práce o možném kancerogenním účinku statinů.

Protinádorové účinky zřejmě nezávisí na snížení koncentrace cholesterolu.

Velmi výrazná je úloha receptorů růstových hormonů a RAS či Rho proteinů.

Další část literárního přehledu pojednává o katabolických cestách cholesterolu (vznik žlučových kyselin). Syntéza žlučových kyselin je velmi pečlivě regulována na úrovni CYP7A1. Zatím není jasné zpětnovazebné působení žlučových kyselin na stabilitu transkriptu CYP7A1. Nejspíše není ovlivňován cholesterolem. Dalšími regulátory CYP7A1 jsou některé hormony, např. insulin. Při enterohepatální cirkulaci žlučových kyselin se převážná část konjugovaných žlučových kyselin vstřebává do krve pomocí aktivního transportéru v distálním ileu. Pokud vzniká malabsorbce žlučových kyselin, dochází k tvorbě pigmentových konkrementů. Pokud játra nedokáží uhradit extrémní ztráty žlučových kyselin, snižuje se vstřebávání tuků a lipofilních látek.

Cíle studie:

Porovnat protinádorové účinky jednotlivých statinů na několika liniích lidského adenokarcinomu pankreatu in vitro i in vivo.

Identifikovat závažnost malabsorbce žlučových kyselin porovnáním sérové koncentrace C4 s mírou aktivity CYP7A1.

Zavést metodu vhodnou pro rutinní stanovení C4.

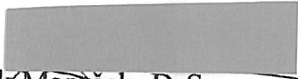
Upřesnit roli nového regulátoru syntézy žlučových kyselin FGF19 u nealkoholické steatosy jater (NAFLD).

Hodnocení práce : všechny předložené cíle byly úspěšně řešeny a jejich výsledky jsou doloženy v příložených publikacích 3.1. až 3.6. Všechny jsou v časopisech s IF 1,430 -5,579. Další čtyři práce jsou v časopisech bez IF.

Práce svým rozsahem a počtem publikací v časopisech s IF význačně překračuje rámec disertační práce a předkládá řadu zcela nových a originálních pohledů na metabolismus cholesterolu a žlučových kyselin. Výsledky mohou znamenat i pokrok v terapii zhoubných onemocnění a závažných malabsorbci žlučových kyselin. Jedná se o velmi originální pohled na celou problematiku. Řada výsledků bude ovšem ještě vyžadovat ověření v dalších studiích.

Práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Praze dne 13.12. 2010


Prof. MUDr. Zdeněk Mareček, DrSc.
ÚVN Praha Interní oddělení