

V Praze, 25.5.2015

prof. MUDr. Stanislav Štípek, DrSc.  
předseda oborové rady  
Biochemie a patobiochemie

### Posudek dizertační práce

Název: „*Sekreční dráha bilirubinu a její poruchy*“

Autorka práce: **MUDr. Eva Sticová**

#### **Obecné hodnocení**

MUDr. Eva Sticová, studentka kombinovaného doktorského studijního programu biochemie a patobiochemie na 1.lékařské fakultě UK v Praze předkládá k posouzení dizertační práci, v níž shrnuje výsledky své vědecké činnosti v oblasti poruch sekreční dráhy bilirubinu. Vzhledem k bohaté publikační činnosti autorky v průběhu výzkumné činnosti se jedná o komentovaný soubor originálních prací dříve publikovaných v časopisech s definovaným impakt faktorem (IF).

Práce je psána v anglickém jazyce a obsahuje celkem 72 stran původního textu včetně bohatého seznamu literárních odkazů, 7 tabulek a 9 obrázků. Druhá část dizertační práce obsahuje celkem 5 zahraničních a 1 českou publikaci k tématu.

- Úvodní část práce (33 stran) přehledně popisuje současný stav znalostí v oboru.
- Cíle jsou jasně vytyčeny a byly v průběhu výzkumu plně splněny.
- Následuje pasáž se stručně, ale výstižně komentovanými výsledky dle jednotlivých podprojektů (celkem 4 podprojekty).
- Diskuse by mohla být více rozvedena, ale vzhledem k tomu, že přiložené práce obsahují rozsáhlou diskusi, neubírá tato část významně na kvalitě předkládané práce.
- Souhrn výsledků je odpovídající.
- Hodnotná je kapitola, v níž je přehledně uvedena použitá metodika.
- Seznam literárních odkazů (celkem 252) odpovídá rozsahem studované problematice.

- Seznam publikovaných prací autorky je bohatý (celkem 2 prvoautorské a 2 spoluautorské původní práce v časopisech s definovaným IF, z toho 1 publikace s IF 12,812, dále 2 přehledné články v časopisech s definovaným IF, mnoho dalších publikací *in extenso* v tuzemských i zahraničních časopisech). Tento seznam prací dokladuje schopnost autorky samostatně publikovat a prezentovat výsledky své vědecké práce a obhájit je před recenzenty. Pro účely udělení titulu Ph.D. je uvedená publikační činnost více než dostačující.

### **Aktuálnost řešeného tématu**

Zvolené téma je aktuální a přináší nové poznatky v oblasti úlohy bilirubinu v oxidačním stresu při cholestatických onemocněních jater i v oblasti hereditárních poruch metabolismu bilirubinu. Patogeneze jaterních onemocnění je doposud ne zcela objasněna, proto je dle mého názoru práce v tomto ohledu přínosem pro probíhající výzkum.

### **Použité metody a postupy**

Autorka je součástí vědeckého týmu, který se problematikou poruch metabolismu bilirubinu zabývá dlouhodobě a systematicky. Laboratoř je vybavena adekvátně zvolené metodice a použité molekulárně-genetické, imunohistochemické a biochemické metody jsou moderní a zcela v souladu se současnými trendy v této oblasti výzkumu. V rámci jednotlivých projektů také probíhala spolupráce se zahraničními centry. Některé části projektu byly řešeny na zvířecích modelech.

### **Výsledky práce**

Práce popisuje výsledky vlastní vědecké činnosti autorky v několika oblastech:

- objasnění úlohy bilirubinu v patogenezi oxidativního stresu u modelu obstrukční žloutenky
- objasnění genetických příčin některých druhů konjugované hyperbilirubinemie
- odhalení dosud neznámého jaterního cyklu konjugovaného bilirubinu
- korelace imunohistochemické exprese transportních proteinů OATB1B1/3 s mírou hyperbilirubinemie při cholestáze

Všechny výše uvedené poznatky jsou nové a nebyly dříve jinými vědeckými týmy publikovány.



### **Kvalita formálního zpracování dizertace**

Po formální stránce je práce kvalitní, přehledně napsaná, odpovídá rozsahem vymezenému tématu. Tabulky i barevné obrázky mají dobrou kvalitu a pro čtenáře jsou dostatečně informativní. Práce obsahuje minimální množství pravopisných chyb, vytknout se dá jen místy nejednotný přístup ke zkratkám (některé jsou použity před vysvětlením v textu, některé naopak vysvětleny v různých kapitolách vícekrát). Tento drobný nedostatek však kvalitu práce jako celku nikterak nesnižuje. Za velké pozitivum považuji fakt, že práce je psána v angličtině. Tato skutečnost může autorce v budoucnu pomoci při další spolupráci se zahraničními centry, případně při hledání možností odborné stáže v zahraničí.

### **Význam pro další rozvoj vědního oboru**

Práce je začleněna do dlouhodobého konceptu vědeckého týmu školitele a je předpoklad, že získané výsledky budou v budoucnu nadále rozvíjeny v rámci tohoto vědeckého kolektivu či jinými, i zahraničními, pracovišti. Zejména nově objevený jaterní cyklus konjugovaného bilirubinu MRP3 / OATP1B1/3 bude jistě do budoucna předmětem vědeckého zájmu ve vztahu k metabolismu celé řady jaterních substrátů.

### **Možnosti aplikace výsledků v praxi**

Řada získaných výsledků bude využitelná v klinické praxi. Důležitý je poznatek, že plasmatická koncentrace bilirubinu neodpovídá zcela intracelulární antioxidační kapacitě bilirubinu v hepatocytu při cholestatických stavech. Z klinického hlediska je také důležitá možnost genetické confirmace při podezření na Rotorův syndrom či duální hereditární žloutenky. Na tyto stavy je také třeba myslet i v pozdějším věku, či pokud je modifikovaný klinický nebo laboratorní průběh jaterního onemocnění.

**Disertační práce i příložený seznam publikací podle mého názoru prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.**

  
Doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

Pediatrická klinika UK 2.LF a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06, Praha 5