

## Oponentský posudek disertační práce

Disertační práce MUDr. Evy Sticové „Sekreční dráha bilirubinu a její poruchy“ je věnována aktuální problematice výzkumu role přenašečových systémů kanalikulární a sinusoidální membrány jaterních buněk a jejich poruch. Předložená práce se velmi komplexně věnuje problematice chorobných změn jak na vrozeném podkladě, tak i u stavů získaných. Disertace je napsána klasickou formou, přílohou je šest prací, čtyřikrát se jedná o článek v recenzovaném časopise s impact factorem (1x přehledový článek, 3x původní článek), jednou jde o tuzemský přehledový článek a jedenkrát se jedná o manuskript připravený/odeslaný k redakčnímu řízení do recenzovaného časopisu.

Vlastní práce přehledně shrnuje současný stupeň poznání v oblasti fyziologie a poruch sekreční dráhy bilirubinu, dále jasně a přehledně formuluje záměry výzkumu a následně prezentuje a komentuje získané výsledky.

V části 3.1 jsou prezentovány a interpretovány výsledky práce na zvířecím experimentálním modelu, které demonstrují efekt hyperbilirubinémie a vysokých koncentrací žlučových kyselin na antioxidační a pro-oxidační účinky těchto látek v plazmě a v jaterní tkáni. Předložené výsledky dokládají, že zvýšené hladiny žlučových kyselin zvyšují peroxidaci lipidů v játrech a vedou k nižším hladinám bilirubinu v přímo v jaterní tkáni, s dopady na zvýšenou citlivost jaterní tkáně k oxidativnímu stresu.

Část 3.2 ukazuje výsledky molekulárně genetické analýzy šesti pacientů trpících dlouhodobou převážně konjugovanou hyperbilirubinémií, včetně samostatně publikovaného kazuistického sdělení případu staršího pacienta s Dubin-Johnsonovým syndromem, u kterého došlo k rozvoji dalších onemocnění spojovaných s oxidačním stresem, zde konkrétně koronární aterosklerózy a pokročilého kolorektálního karcinomu, a demonstruje na konkrétním případě dopady změn, popsanych v části 3.1.

V části 3.3 je demonstrována nově objevená patogeneze změn u Rotorova syndromu, včetně objasnění molekulární podstaty tohoto onemocnění na obsáhlém souboru pacientů.

V části 3.4 je demonstrován význam snížené exprese membránových přenašečů spojených s Rotorovým syndromem u jiných jaterních onemocnění a možný podíl tohoto snížení na rozvoji ikteru u pacientů se získaným jaterním onemocněním.

Práce je napsána čtivou a srozumitelnou formou, obsahuje i samostatný popis užitých metod. Rozsah (252 referencí) i obsah použité literatury dokumentuje dobrou orientaci

autorky v problematice, přispívá ke srozumitelnosti textu a umožňuje zhodnocení výsledků práce v kontextu světového písemnictví.

Z formálního hlediska lze vytknout jen několik drobností:

- 1) V textu se vyskytují ojediněle nevýznamné chyby a překlepy
- 2) identifikace jednotlivých pacientů, studovaných současně v kapitole 3.2 a 3.3 je obtížnější a v předložených výsledcích konkrétních pacientů je náročnější se orientovat

K disertaci je přiložen seznam 17 publikací, jejichž je MUDr. Sticová autorkou či spoluautorkou. Jedenáct z těchto prací není součástí disertace. Dále je přiložen seznam 9 prezentací na domácích i zahraničních odborných konferencích.

Z předložené disertace i z příloh je zřejmé, že autorka se orientuje ve své výzkumné problematice, ovládá řadu technik z oblastí histomorfologie i molekulární genetiky a je schopná prezentovat i publikovat výsledky své vědecké práce na odpovídající odborné úrovni. Disertaci i celou dosavadní vědeckou činnost MUDr. Sticové hodnotím jako významný příspěvek k pochopení molekulární podstaty změn a stavů spojených se sekreční dráhou bilirubinu. Disertace prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

Dotazy:

- 1) Na základě jakých změn je možné pomýšlet při histologickém hodnocení diagnostického vzorku lidské jaterní tkáně na možnost vrozené hyperbilirubinemie?
- 2) U probanda 3 v části 3.2 se nepodařilo vysvětlit příčinu dlouhodobé převážně konjugované hyperbilirubinemie ani pomocí užitých, vysoce sofistikovaných metod. Jaká by mohla potenciálně být patogeneze postižení u tohoto pacienta? Může se ev. jednat o dosud nepopsanou novou chorobnou jednotku?

V Liberci dne 29.5.2015

doc. MUDr. Tomáš Jirásek, Ph.D.