

Oponentský posudek habilitační práce

Název práce: **Familiární žloutenky a dědičné cholestatické syndromy**

Autor: MUDr. Eva Sticová, Ph.D.

Pracoviště: Ústav patologie 3.LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady,
Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM, Institute of Liver Studies, King's
College Hospital NHS Trust

Předmět habilitace

Habilitační práce se týká zavádění nových metodických principů do histopatologické a molekulárně genetické diagnostiky cholestatických jaterních lézí. Jsou prezentovány originální soubory 70 různých případů familiární žloutenky/cholestázy s vysvětlením jejich genetické příčiny. Práce přináší nové poznatky o úloze některých transportních proteinů v jaterní detoxikaci resp. metabolismu bilirubinu. Všechny výsledky práce jsou publikovány v původních a kazuistických sděleních.

Formální úprava a členění

Habilitační práce o 88 stranách je členěna zvyklým způsobem a je doplněna kvalitně zpracovanou a přehlednou obrazovou dokumentací, tabulkami, schémata a 264 vesměs recentními literárními odkazy. Práce je přehledná, srozumitelná a koncizní.

Součástí habilitační práce je seznam a *in extenso* kopie publikací autorky související přímo s tématem habilitační práce: 4 původní práce v periodících s IF (3x jako hlavní autor), 6 publikací/přehledových článků (3x jako hlavní autor v periodících s IF) a 2 kapitoly v monografiích.

Aktuálnost

Práce řeší velmi složitou problematiku diagnostiky vzácných familiárních žloutenek a dědičných cholestatických syndromů s aplikací technologicky náročných laboratorních metod do diagnostického procesu. Autorka prokazuje výbornou orientaci v dané problematice. Zvláště dobře jsou zpracované kapitoly týkající se tvorby žluči, patofyziologie žloutenky a cholestázy a kapitola týkající se hereditárních predispozic u získaných cholestatických stavů.

Závěry habilitační práce

Je uvedeno 10 jednoznačných závěrů (Kapitola 6 – Shrnutí výsledků) se zjištěním zcela nových skutečností (objeveny nové patogenní mutace genů u pacientů s PFIC, BRIC, DJS, objasněna role některých transportních proteinů při degradaci hemu a při vzniku Rotorova syndromu). Kvalitní diskuze je součástí přiložených publikací.

Zvlášť pozitivní prvky práce

- kvalitní úvodní část
- zdůraznění integrace a komplexity diagnostického postupu u této skupiny onemocnění a ukázka realizace této integrace (spolupráce klinických pracovníků, centra molekulární biologie a ústavu patologie) včetně zahraniční spolupráce
- publikované výsledky a jednoznačné závěry přinášejí zlepšení diagnostického postupu

Celková koncepce

Autorka se systematicky zabývá hepatopatologií již přes 15 let a patří zcela nepochybně mezi špičkové odborníky v této oblasti resp. v oblasti dědičných, zejména metabolických chorob jater. Velmi kladně musím také hodnotit, že autorka prokazuje schopnost nejen kvalitní histologické diagnostiky ale i hlubokou znalost nejnovějších poznatků z oblasti molekulární patologie, imunologie a genetiky – stává se tedy komplexním specialistou se schopností aktivně rozvíjet příslušnou oblast patologie.

Otázky pro autorku habilitační práce

1. Jsou známy nějaké nové poznatky o vzájemném ovlivnění sekundárních žlučových kyselin a mikrobiomu?
2. S odkazem na kapitolu 5.8 a publikaci autorky v World Journal of Gastroenterology (DJC coinciding with colon cancer and atherosclerosis. Sticová E et al, 2013, IF 2,4) – jaké je případná role PPARs a žluči v patogenezi kolorektálního karcinomu?
3. Kromě jaterních predispozicí - jsou známy také extrahepatální hereditární predispozice u cholestatických stavů?
4. Používá se navrhovaný diagnostický IHC panel (viz. shrnutí výsledků – kap. 9, čl. 1) také v zahraničí a jaké je organizace zahraničních center zabývajících se diagnostikou/léčbou metabolických poruch jater (s odkazem na autorčinu pracovní a vědeckou zkušenosti z King's College v Londýně) ?

Závěr

Kvalitní habilitační práce, jednoznačně doporučuji k úspěšnému obhájení a získání titulu docent.

V Olomouci 26.11. 2020

Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, Ph.D.