

Oponentský posudek habilitační práce MUDr. Evy Sticové, Ph.D.

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

Celkové hodnocení předložené habilitační práce

Předložená habilitační práce shrnuje výsledky vlastního výzkumu autorky a jejího vědeckého kolektivu v oblasti familiárních žloutenek a dědičných cholestatických syndromů. Práce má celkem 88 stran a je doplněna 8 přílohami - plnotextovými verzemi prvoautorských a spoluautorských publikací k tématu. Vlastní textová část habilitační práce je přehledně členěna dle zvyklostí pro habilitační řízení. Základních 9 kapitol popisujících teoretický úvod práce, metodiku a vlastní výsledky vědecké práce autorky je doplněno rozsáhlým přehledem citované literatury a publikační aktivity autorky. Bohatě je zastoupena i obrazová dokumentace - celkem 11 obrázků a 12 tabulek. Obrázky jsou přehledné, v dobré tiskové kvalitě a řádně doplněny literárními zdroji, z nichž bylo čerpáno.

Formální a obsahové hodnocení dle jednotlivých kapitol

1) Úvod

Úvod habilitační práce je velmi rozsáhlý a obsahuje podrobné informace o teoretickém podkladu vědeckovýzkumné práce autorky. Popsána je fyziologie tvorby žluči, patofyziologie žloutenky a cholestázy, přehled dědičných žloutenek a cholestatických poruch i hereditární predispozice u získaných cholestatických stavů. Po formální i obsahové stránce je text velmi dobře zpracován. Psán je čtivou formou a dokládá vynikající přehled autorky v problematice i její didaktické schopnosti. Tyto vlastnosti považuji u uchazeče o habilitační řízení za klíčové - i vzhledem k tomu, že se jedná o akademickou pozici spojenou s výukou jak pregraduálních, tak postgraduálních studentů. Podrobný úvod popisující fyziologické pochody při tvorbě žluči svědčí o autorčiných detailních teoretických znalostech této problematiky. Erudice autorky je stejně tak patrna i v klinických pasážích věnujících se jak dědičným hyperbilirubinemiím, tak hereditárním cholestatickým onemocněním.

Větší přehlednosti a rychlejší orientaci v textu by prospělo občasné využití zvýraznění textu (bold) v místech, kde se problematika zaměřuje na jinou než dříve diskutovanou oblast, ale není označena další úrovní číslování (pod)kapitol - např. v Úvodu - přechod od klinických projevů k morfologickému obrazu cholestázy, od žlučových kyselin k bilirubinu či od SLC k ABC rodině transportérů. Jedná se však o drobný nedostatek založený na subjektivním pocitu recenzenta, který nikterak nesnižuje celkovou kvalitu práce. V práci jsem nenalezl významnější překlepy či gramatické chyby. Odsazení odstavců je logické a dodává textu na srozumitelnosti. Použité zkratky jsou řádně vysvětleny, navíc

jsou přehledně uvedeny v samostatném seznamu zkratk. Pouze u obrázku č.5 by bylo velké množství zkratk vhodně vysvětlit doplněním legendy.

Úvodní pasáž je vyváženou syntézou výsledků primárního výzkumu a klinického pohledu na problematiku. V textu jsou zřetelně odděleny výsledky z animálních experimentů od dat na lidské populaci. Jako pediatr bych ocenil občasně doplnění informace, zda se některé z uvedených klinických údajů vztahují i k dětskému a adolescentnímu období. V kapitole o primárních poruchách syntézy ŽK by event. mohla být uvedena i krátká stať o Smith-Lemli-Opitz syndromu a neonatální hemochromatóze, což jsou jednotky sice vzácné, ale v klinické praxi se s nimi na specializovaných pracovištích můžeme setkat. Je však zcela pochopitelné, že vzhledem k celkovému rozsahu habilitační práce nemohou být vyčerpávajícím způsobem zmíněny všechny známé klinické jednotky, jejichž řada se i díky moderním diagnostickým metodám neustále rozšiřuje.

2) Metodika a výsledky

Prezentovaný výzkum kombinuje molekulárně-genetické a imunohistochemické metody včetně aplikace panelu primárních protilátek používaných pro diagnostiku dědičné žloutenky. Autorům se podařilo objasnit příčinu klinických projevů hereditární žloutenky či cholestázy u celkem 70 testovaných probandů. Metody i výsledky jsou prezentovány jasně a přehledně, zejména formou tabulek a vysvětlujícího textu spolu s detailním popisem jednotlivých klinických situací. Pro lepší orientaci čtenáře v problematice by bylo vhodné doplnit, jaký byl celkový počet vyšetřovaných jedinců v daném období - tedy % úspěšnost autorského kolektivu v objasnění příčiny uvedených patologických stavů a zároveň zasazení do kontextu v ČR - porovnání spádové oblasti pro dané patologie s celkovou předpokládanou prevalencí v ČR.

3) Souhrn a seznam literatury

Souhrn výsledků je taktéž přehledně prezentovaný. Autorka spolu se svým vědeckým týmem přispěla k rozšíření spektra diagnostických možností u pacientů s cholestatickými jaterními lézemi úspěšným zavedením panelu primárních protilátek namířených proti hepatobiliárním transportérům v jaterní tkáni do diagnostické praxe. Vědecký tým nejen přispěl k objasnění příčiny dědičně podmíněné žloutenky či cholestázy u řady testovaných probandů, ale podílel se i na odhalení dosud neznámého jaterního cyklu konjugovaného bilirubinu a dalších substrátů.

Seznam literatury (reference) k předložené habilitační práci je velmi obsáhlý (264 citací) a aktuální. Citovány jsou i nejnovější literární zdroje.

Předložená publikační aktivita prokazuje vysokou erudici autorky a jejího vědeckého týmu v oboru a je dokladem bohaté mezinárodní spolupráce ve vědecko-výzkumné oblasti. Je také zdrojem významného citačního ohlasu v databázích WoS i SCOPUS.

Závěr hodnocení habilitační práce

Předložená habilitační práce je výborně zpracovaným souhrnem současných znalostí o problematice a zároveň přehledem výsledků dlouhodobé a intenzivní vlastní vědecké aktivity autorky a jejího týmu. Habilitační práce plně vyhovuje požadavkům na habilitační řízení a hodnotím ji celkově velmi kladně.

Dotazy recenzenta k tématu:

- 1) Některé klinické studie poukazují na fakt, že dlouhodobá multikomponentní parenterální výživa s obsahem rybího oleje je spojena s nižším rizikem cholestázy než výživa na bázi sóji. Je tento jev možno vysvětlit na základě patofyziologických mechanismů, jimiž se zabývá předložená habilitační práce? Bylo by u pacientů na dlouhodobé parenterální výživě indikováno některé z molekulárně-genetických či imunohistochemických vyšetření, která byla v rámci výzkumu autorky použita ?
- 2) Vysoké koncentrace ŽK v experimentu indukují apoptózu a nekrózu hepatocytů, mimo jiné tvorbou reaktivních forem kyslíku. Co je známo o oxidačním stresu v této situaci u lidských jedinců a jeho vlivu na ostatní orgánové systémy ? Byla by při některých formách cholestázy indikována terapie scavengery ?
- 3) Co je známo o výskytu nově objevených PFIC 4 a PFIC 5 v ČR ? Lze tyto formy případně zpětně identifikovat analýzou archivovaného genetického materiálu od pacientů s dříve neobjasněnou cholestázou ?

Předem děkuji za zodpovězení dotazů i za možnost předloženou habilitační práci recenzovat.

Doc. MUDr. Jiří Břoňský/Ph.D.

Oddělení dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy

Pediatrická klinika

UK 2.LF a FN Motol, Praha