



Doc. MUDr. Radan Brůha, CSc  
IV. interní klinika 1. LF UK v Praze  
Přednosta prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc



V Praze, dne 18.5.2015

---

## Oponentský posudek

Disertační práce: „**Katabolická dráha hemu v patogenezi jaterních onemocnění**“.

Autorky **Ing. Kateřiny Váňové**, 1. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze.

Předložená práce je vyhotovena na 101 stránkách, je členěna na 2 části - teoretický základ (26 stran) a soubor 5 publikovaných prací se souhrnnou diskuzí, závěry a použitou literaturou (61 stran) a nezbytné formality. Po formální stránce je stylizována dle zvyklostí. Práce je psána v anglickém jazyku.

V teoretickém **úvodu** je podrobně popsána katabolická dráha hemu a význam produktů, které při katabolismu hemu vznikají (CO, bilirubin, Fe, ferritin), dále mechanismus transportu žlučových kyselin a žlučových barviv v jaterní buňce. Autorka též vysvětluje některé pochody uplatňující se v patogeneze cholestázy a zánětlivého poškození jater. Všechny zmiňované situace mají vztah k problematice řešené v rámci disertační práce. Teoretický přehled je dostatečný k úvodu do problematiky a je v něm zdokumentována potřeba prováděného výzkumu v této oblasti. Je tak zdůrazněna aktuálnost zvoleného tématu. V přehledu použité literatury je citována i domácí literatura (pocházející především z pracoviště autorky); citovaná literatura je aktuální a vhodně vybraná.

**Cílem** práce bylo zjistit, zda cholestatické a zánětlivé pochody v játrech mohou být ovlivněny modulací enzymu hemoxygenázy.

**Řešení jednotlivých cílů** autorka dokládá celkem 5 publikacemi, které byly otištěny v časopisech s impakt faktorem. U části prací, kde Ing. K. Váňová není prvním autorem, je uveden její podíl na publikaci.

Mezi hlavní závěry, které jsou konstatovány v uvedených pracích, a které jsou novými vědeckými poznatky, patří skutečnost, že produkty katabolismu hemu mají příznivé (vesměs antioxidační) účinky v mnoha modelových situacích poškození jaterní tkáně:

- Indukce hemoxygenázy curcuminem má protektivní efekt na experimentální toxické jaterní poškození.
- Samotný bilirubin má projektivní účinky na jaterní buňku při cholestáze a vede ke snížení oxidačního stresu.
- CO má příznivý vliv na jaterní poškození u experimentálního modelu cholestázy indukované endotoxinem.
- U cholestázy vyvolané estrogény dochází k aktivaci hemoxygenázy, která následně ovlivní expresi jaterních a ledvinných transportérů, které vedou k alternativní exkreci žlučových kyselin.

Hlavním poselstvím a především nasměrováním dalšího výzkumu je konstatování, že ovlivnění enzymů hemoxygenázy a UGT1A1 představuje možný léčebný postup u mnoha jaterních onemocnění.

Po formální stránce bych autorce doporučil uvést číslování stránek v části, kde jsou otištěny jednotlivé publikace. Také není u jednotlivých prací uveden impakt faktor (tuto informaci lze nalézt pouze v „Autoreferátu dizertační práce“).

### **K autorce práce mám následující otázky:**

#### **Publikace č.1:**

1. *Existuje celá řada různých antioxidantů. Proč autorka zvolila právě curcumin?*
2. *Zdá se, že preventivní účinek curcuminu při jaterním poškození může být způsoben indukcí HO-1. Jak si autorka vysvětluje fakt, že zmíněná látka indukuje HO-1 pouze u zvířat s experimentálně vyvolanou jaterní lézí (LPS /D-GalN) a ne u kontrol?.*

#### **Publikace č. 2:**

3. *Jeden z důležitých závěrů se týká zjištění, že plazmatické hodnoty bilirubinu byly podstatně vyšší než hodnoty bilirubinu v jaterním homogenátu. Autoři to vysvětlují možným „spotřebováním“ bilirubinu v jaterní buňce při cholestáze. Jaterní*

homogenát obsahuje mnoho jiných buněk, než hepatocytů (zvláště za patologických stavů, jako je podvaz žlučovodu) – bylo by možné měřit koncentraci nekonjugovaného bilirubinu přímo intracelulárně v jaterní buňce? Předpokládají autoři, že výsledky by byly stejné?

4. Autoři popisují, že ke snížení koncentrace bilirubinu v jaterní buňce při cholestáze může přispívat down-regulace hemoxygenázy způsobená žlučovými kyselinami (popisovaná na HepG2 buňkách). Týká se tato down-regulace i hemoxygenázy v jiných tkáních, než jsou játra – degradace hemu a tím i produkce nekonjugovaného bilirubinu probíhá primárně jinde než v jaterní buňce.

#### **Publikace č. 4:**

5. Problémem klinické praxe je skutečnost, že terapeutické podávání různých látek se většinou může zahájit až následně po jaterním poškození a ne současně s podáním toxické látky či preventivně. Existují data, která by experimentálně posuzovala příznivý účinek CO u již plně rozvinuté jaterní léze?
6. V klinické praxi se běžně setkáváme s pacienty s chronickou expozicí CO – s kuřáky (cigaret). Jen málo chorob má u kuřáků příznivější průběh ve srovnání s nekuřáky, jednou z těchto chorob je ulcerózní kolitida. Lze tento efekt u ulcerózní kolitidy vysvětlit právě vyšší koncentrací CO v organismu takového pacienta?

**Závěrem** lze říci, že práce odpovídá plně požadavkům na PhD práci. Komplexně mapuje několik aspektů týkajících se enzymu hemoxygenázy a přináší nové, dosud neznámé informace do problematiky možného ovlivnění katabolické dráhy hemu a jejího významu pro experimentálně vyvolané jaterní poškození. Důkazem aktuálnosti tématu, originality výsledků a vhodně zvolených metod jsou publikace otištěné v impaktovaných časopisech.

Předloženou diplomovou práci jednoznačně doporučuji přijmout k obhajobě.

Doc.MUDr.R.Brůha, CSC

Praha, 18.5.2015

IV.interní klinika 1.LF UK

U Nemocnice 2

128 08 Praha2

Tel.: 224 962 506, Fax: 224 923 524

Mail: [bruha@cesnet.cz](mailto:bruha@cesnet.cz)