30.8.2019

Vážená oborová rado,

Byl jsem požádán o vypracování posudku na dizertační práci Ing. Jakuba Šuka, který je přiložen níže.

Ing. Jakub Šuk předložil práci na téma „Induction of heme oxygenase and biological role of its metabolic products“. Obecně lze říci, že téma je velmi zajímavé a přínosné a také že má potenciálně klinický dopad. Téma volně navazuje na vcelku rozsáhlý výzkum, který odstartovala průlomová publikace Stocker et al (1987) v časopise Science, v níž bylo poprvé ukázáno, že jeden z produktů dráhy zahrnující hemoxygenázu, bilirubin, je za určité situace poměrně důležitý antioxidant. To se uplatňuje v řadě situací, přičemž jedno z významných rolí bilirubinu je při snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění, což bylo například ukázáno ve studiích, které ukazují, že mírně zvýšená hladina bilirubinu je minimálně podobný marker „ochrany“ před rozvojem aterosklerózy jako klasický anti-aterosklerotický marker high-density lipoprotein a bylo navrženo, aby se stanovení bilirubinu zavedlo jako protirizikový marker rozvoje aterosklerozy (například Schwertner HA and Fischer JR, Atherosclerosis. 2000, 150, 381-387).

Předložená dizertační práce je poměrně kvalitní. Téma je dobře pojaté a je vidět, že autor věnoval jejímu sepsaní patřičnou snahu. Úvod práce je vcelku vyvážený a ukazuje na dobrou znalost autora problematiky. Velmi pěkným aspektem práce je, že výsledky jsou shrnuty v řadě publikací, u nichž je student autorem (tři publikace jsou spoluautorské, jedna je prvoautorská). Na straně 81 je uveden text, pravděpodobně připravovaná publikace, kde student je prvním autorem. Ovšem chybí informace o tomto rukopise, například, zda bude podán do tisku, jaký časopis je zvažován atd. Diskuse má 7 stránek a vcelku dobře rozebírá výsledky práce a dává je do souvislosti s publikovanou literaturou.

Velkou přeedností této práce je poměrně velký počet publikací. To svědčí o patřičném nasazení studenta a také o jeho schopnosti spolupracovat se svými kolegy, což lze v laboratoři vedené Prof. Vítkem očekávat. Domnívám se, že právě prostředí laboratoře v kombinaci s kvalitou studenta přispěly k vysokém počtu publikací tohoto studenta.

Mám ovšem i některé výhrady, které bych chtěl sdělit, aniž bych tím chtěl snížit kvalitu dizertační práce. Své výhrady uvedu v pořadí, ve kterém se v práci vyskytují.

Název práce není vůbec šťastně zvolený. Podle něj se jedná o nesmírně rozsáhlé téma, o kterém existují stovky vědeckých publikací. Přitom se experimentální část práce zabývá několika aspekty: hlavně rolí CO a vlivem silymarinu na účinek bilirubinu. Zejména druhé téma, týkající se silymarinu, se rozchází s názvem práce. Myslím, že by bylo dobré náze práce obecně zúžit, aby byl konkrétnější a také vybrat experimentální zaměření tak, aby se to shodovalo s názvem práce. Pokud se podíváme na jednotlivé cíle, má práce 5 částí, které jsou pouze okrajově slučitelné. První cíl se týká vlivu indukce hemoxygenázy na cholestázu. Druhý až čtvrtý cíl se týká CO, pátý cíl pak vlivu silymarinu na účinky bilirubinu. Jak jsem již napsal výše, tento cíl v kontextu celé práce příliš nedává smysl. Není jasné, proč byl zvolen jako látka nějakým způsobem modulující účinek bilirubinu právě silymarin. Toto není nikde v práci zmíněno. Snad jenom nepřímo, na straně 19 (konec prvního odstavce), kde se smiňuje literatura ukazující na přírodní látky včetně flavonoidů, které vedou k indukci hemoxygenázy. Pro mě jediným vysvětlením volby silymarinu spočívá ve spolupráci studenta s jinými pracovišti. To je sice v pořádku (a navíc i chválihodné), nicméně zd§vodnění (jiné než jsou osobní kontakty) je nutné uvést.

Úvod by mohl být o něco rozsáhlejší a v některých bodech detailnejší. Kromě Gilbertova syndromu by bylo vhodné zmínit taktéž Crigler Najjar syndrom ve větším detailu, než jak je tomu v práci, kde je tento sydrom zmíněn v rámci kapitoly Pharmacological and clinical aspects of heme oxzgenase. Tento syndrom je pochopitelně také jedním z typů hyperbilirubinemie.

Obrázek 1 je schéma konverze hemu na biliverdin a bilirubin. Grafika schematu je špatná. Navíc chybí struktura bilirubinu, přestože je ukázána struktura biliverdinu. Nekvalitní grafika se týká taktéž obrázku 2.

V Úvodu by bylo také vhodné se více věnovat otázce hemoxygenázy 1 a hemoxygenázy 2 a lépe je charakterizovat. I v publikacích, které jsou k práci přiloženy, se hovoří vesměs obecně o hemoxygenáze. Je mi známo, že hemoxygenáza je méně charakterizovaná, přesto by se tomuto poměrně méně známému enzymu měla věnovat větší pozornost.

Celkově by měl být úvod rozsáhlejší. Přece jen toto je dizertační práce. Rozsahem úvod odpovídá spíše diplomové práci. Celé tém by mělo být výrazně více uvedeno do hloubky a také by mělo být pojato tak, aby bylo zcela/více kompatibilní s experimentálním zaměřením práce.

Část diskuze taktéž zasluhuje kritiku. Opět se jedná o její rozsah. Skutečně, délka sedm stránek je poměrně malá. Na úrovni dizertační práce bych očekával minimálně dvojnásobnou délku. Nejde ovšem samoúčelně pouze o délku, ale hlavně o náplň. Proto by bylo dobré diskutovat výsledky do daleko větší hloubky Na konci diskuse bych očekával výrazně rozsáhlejší pojetí celkového kontextu této práce a navržení dalšího výzkumu, ke kterému by tato práce mohla vést.

Nakonec bych rád poukázal na část práce zvanou Summary. Poslední bod této kapitoly na straně 32 není vůbec vhodný. Z textu plyne, že práce je mnohem rozsáhlejšího rázu, než co bylo v práci prezentováno. Zejména mě zaskočila věta „... we presented the evidence of an importance of HMOX and its metabolic products in everal crucial steps of cellular pathwazs and homeostasis.“ Toto je příliš přehnané a autor práce by měl být daleko konkrétnější. Nelze očekávat, že v průběhu dizertační práce se zcela vyřeší nějaký vědecký problém, navíc problém poměrně velkého rozsahu. Proto by bylo lepší být i v samotném závěru daleko konkrétnější, což na kvalitě práce nikterak neubere. Pokud chce autor nějaké shrnutí obecnějšího rázy, nabízí se něco jako „Our research congtributed to the knowledge of...“ či něco podobného.

I přes uvedenou kritiku, která má napomoci kvalitě očekávané vědecké práci Ing. Jakuba Šuka v dalších letech, považuji tuto dizertační práci za kvalitní a doporučuji jí jako podklad k udělení titulu PhD za jménem.

[redacted]

Prof. Jiri Neuz
Head of Molecular Therapy Group
Institute of Biotechnology
Academy of Sciences of the Czech Republic
Videnska 1083
142 20 Prague 4
Czech Republic
jneuzil@ibt.cas.cz