

Oponentský posudek
disertační práce

MUDr. Šárky Žbánkové

**Role 11 β -hydroxysteroiddehydrogenasy u zánětlivých chorob střevních a střevních
tumorů**

Disertační práce k získání vědecké hodnosti Phd. v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka, kterou předkládá MUDr. Šárka Žbánková má 80 stran vlastního textu včetně 266 citací a obsahuje 3 přílohy prací in extenso v zahraničních časopisech (J Gastroenter Hepatol, Scand J Gastroenter, Cancer Letters). V těchto publikacích je Dr. Žbánková dvakrát první autorkou.

Vlastní disertační práce je doprovázena autoreferátem, který v plné míře vyhovuje formálním i věcným nárokům, které jsou pro autoreferáty předepsány.

Tématem disertace bylo studium 11 β -hydroxysteroidní dehydrogenázy z hlediska její úlohy v partofyziologii nepsecifických střevních zánětů a střevního karcinomu. Konkrétní otázky, které by měla disertantka ve své práci objasnit, byly tyto:

- 1) Zda u pacientů s ulcerosní kolitidou dochází v postižené části střeva ke změnám lokálního metabolismu kortikoidů a změnám exprese a aktivity 11 β -hydroxysteroidní dehydrogenázy typu 1 a 2 (11 β HSD 1a 2)?
- 2) Zda jsou tyto změny srovnatelné se změnami zjištěnými na modelech experimentálních zvířat?
- 3) Zda ke změnám obou typů enzymu dochází také u pacientů se střevními tumory?

Téma disertační práce je interdisciplinární z pomezí blízkých oborů endokrinologie, gastroenterologie, imunologie, onkologie a molekulární biologie.

Disertační práce je uvedena velice vyváženým literárním přehledem o úloze 11 β HSD 1 a 2 o poměrně složitém systému regulace lokální koncentrace aktivních a neaktivních

glukokortikoidů a jeho důsledku na další hormonálně řízené děje v periferních tkáních, který by zasloužil publikační využití.

Řešení dílčích otázek používá pestré metodické škály klinické výzkumné práce se skupinami pacientů, s experimentálními zvířaty a laboratorních postupů biochemických i molekulárně genetických. Disertantka zpracovala vzorky střevní tkáně samců potkana, bioptické vzorky lidských zánětlivých střevních chorob, vzorky z operačních resektátů, isolovala a měřila mRNA 11 β HSD 1a 2, syntézovala cDNA a dále zpracovala vzorky pomocí PCR. Aktivitu 11 β HSD 1a 2 měřila v inkubátech tkání neradioaktivní i radioaktivní technikou a pro stanovení kortizolu a kortizonu byla použita vysokoúčinná kapalinová chromatografie. K vyhodnocení výsledků byly zvoleny vhodné základní statistické metody.

V uvedených studiích byly tedy použity adekvátní metody, výsledky byly dobře dokumentovány a interpretovány. Diskuze v nich i použitá literatura osvědčují výbornou orientaci v dané problematice.

Za hlavní výsledky práce lze považovat zjištění, že jak u experimentálních zvířat, tak u lidí v zánětlivé střevní tkáni je exprese 11 β HSD 1 mRNA zvýšena a exprese 11 β HSD 2 mRNA snížena, což je v souladu s nálezem v posunu koncentrace aktivních a neaktivních forem glukokortikoidů. U nádorových tkání ke změnám exprese obou enzymů dochází také, ale tyto nejsou tak jednoznačné jako změny vyvolané zánětem.

Celkově disertace působí mimořádně dobrým dojmem. Obtížné téma bylo zpracováno s přehledem, metodická náročnost byla vysoká. Je možno konstatovat, že vytčené cíle byly splněny a položené otázky byly zodpovězeny. Disertační spis je vypracován pečlivě, formálních chyb je poskrovnu a jsou bezvýznamné. Dobrá je i jazyková úroveň spisu.

Z drobných chybiček bych uvedl neúplnou citaci 10 (chybí vydavatel u monografie), občasné používání velkých písmen u všech podstatných jmen v titulu (např. cit. 4, 5, 25, 27, 30, 32, 82,83) nebo naopak malých písmen v názvu časopisu (např. cit. 7). Nejasná je formulace na str. 59, 4. odstavec – z které vyznívá, že tvorbu karbonylových derivátů (potencionálních karcinogenů) je zodpovědná reduktázová aktivita 11 β HSD 1, zatímco skutečností je, že právě tato aktivita vede k odstraňování karbonylových látek redukcí na alkoholy.

Dotazy mám jen dva:

- 1) jaké mechanismy řídí aktivitu 11 β HSD 1a 2, jak do hry vstupují další steroidní látky, které jsou substrátem pro tyto enzymy (např. deriváty dehydroepiandrosteronu) a je známo nějaké zpětnovazebné řízení tohoto systému?*

2) v úvodní části je kapitola 2.2.1.2 věnována lékořici jako inhibitoru 11β HSD 2 a hypertenzi. Protože v 70. letech se objevilo několik prací, které doporučovaly carbexolon i pro léčbu ulcerativní kolitidy, zajímalo by mne, nakolik se podávání tohoto a modernějších inhibitorů tohoto enzymu projeví ve střevní tkáni.

Vhodné by bylo také upřesnit, nakolik se na jednotlivých částech metodické části studie autorka podílela.

Závěr

Celkově hodnotím předloženou disertaci i výzkumnou práci, na které je založena, jako výsledek nesporné snahy po poznání, energie vynaložené k dosažení výsledků a cílevědomosti, s kterou autorka na tématu pracovala. Dosáhla zřejmých vědeckých výsledků a výsledky zveřejnila a zpřístupnila je tak odborné kritice. Disertační spis je dokladem systematické, poučené a cílené metodické práce, kterou autorka získala teoreticky inspirující a prakticky využitelné původní poznatky. Projevila se jako pracovnice schopná samostatné vědecké práce a výsledkem její odborné činnosti jsou i poznatky, které by měly být podnětem pro další výzkum.

Disertace pojednává o aktuálním tématu, splnila vytčené cíle, používá adekvátní metody, přináší nové poznatky a je významná nejen pro rozvoj endokrinologie a gastroenterologie, ale i pro další příbuzné vědní obory. Prokazuje pak, že její autorka je dobře připravena pro samostatnou vědeckou práci.

Předložená disertační práce tedy plně splňuje podmínky požadované pro úspěšné ukončení doktorského studijního programu v biomedicině podle § 47 čl. 5 zákona o vysokých školách 111/1998 Sb., a proto ji doporučuji přijmout k dalšímu řízení pro udělení vědeckého titulu Ph.D. v oboru 05 - Fyziologie a patofyziologie člověka.

V Praze 25. října 2007



Prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.