

V Praze dne 20.11.2007

Posudek disertační práce v oboru fyziologie a patofyziologie

MUDr. Šárky Žbánkové

**Role 11 β -hydroxysteroid-dehydrogenasy u zánětlivých
chorob střevních a střevních tumorů**

Oponent: Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.

Revmatologický ústav, Praha

Disertační práce MUDr. Šárky Žbánkové byla vypracována v rámci samostatné vědecké přípravy na 3. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice v Praze 10 a byla předložena k oponování v říjnu 2007.

Hodnocení

Disertační práce zahrnuje přehled současného stavu řešené problematiky (33 stran), vymezení cílů práce, charakteristiku užitých metodik, podrobné výsledky, diskusi a seznam relevantních literárních odkazů. Disertační práce má 80 stran textu, 18 grafů a 10 tabulek. Literární odkazy v počtu 266 zahrnují citace do r. 2007.

Dílní výsledky byly publikovány jednak v českém časopise (Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie 2002, první autor), jednak anglicky ve třech impaktovaných odborných časopisech (Journal of Gastroenterology and Hepatology 2007, první autor; Cancer Letters 2004, první autor; Scandinavian Journal of gastroenterology, 2004, druhý autor).

Disertační práce shrnuje literární i autorčiny poznatky o pre-receptorovém metabolismu glukokortikoidů u zánětlivých chorob střevních a střevního karcinomu a o jeho úloze v patogeneze střevních onemocnění.

Autorka prokázala, že se u pacientů s ulcerózní kolitidou v postiženém mění exprese obou typů 11 β -hydroxysteroid dehydrogenasy. Expresi mRNA 11 β HSD1 byla v zánětlivě změněném kolon pacientů s ulcerózní kolitidou signifikantně vyšší oproti expresi 11 β HSD1 v kontrolní zdravé tkáni kolon; exprese mRNA 11 β HSD2 byla vyšší v kontrolních vzorcích zdravého kolon než u pacientů s ulcerózní kolitidou. Expresi mRNA prozánětlivých cytokinů TNF- α a IL-1 β byly signifikantně zvýšeny ve tkáni při ulcerózní kolitidě zvýšené oproti kontrolám. Tyto výsledky autorka ověřila na modelu experimentální kolitidy navozené kyselinou trinitrobenzensulfonovou a na modelu dextransulfátové kolitidy. Obdobně jako u nespecifických střevních zánětů u lidí i v obou experimentálních modelech byla prokázána vyšší aktivita i exprese 11 β HSD1 a snížená aktivita a exprese 11 β HSD2. K podobnému závěru dospěly také studie tkáni adenokarcinomu kolon. Ve tkáni tumoru byla ale oproti okolní nenádorové tkáni snížena exprese 11 β HSD1 mRNA i 11 β HSD2 mRNA a v tkáni tumoru tedy dochází v porovnání s okolní nenádorovou tkáni k omezenému odbourávání aktivního glukokortikoidu kortisolu.

Připomínky ke koncepci a výsledkům práce.

Výsledky studie tkáni adenokarcinomu kolon, podle které v tkáni tumoru tedy dochází v porovnání s okolní nenádorovou tkáni k omezenému odbourávání aktivního glukokortikoidu kortisolu navozují otázku, zda exprese 11 β HSD2 koreluje s citlivostí buněk adenokarcinomu kolon na glukokortikoidy, podobně jako tomu je u osteosarkomů (Eyre LJ, et al. J Cell Biochem 2001;81:453-462).

Další otázkou je, zda si buňky adenokarcinomu kolon, které mají nižší odpověď na přirozené glukokortikoidy, zachovávají odpověď na dexametazon? 11 β HSD2 sice katalyzuje přeměnu biologicky aktivních glukokortikoidů na inaktivní metabolity, ale působí oboustranně na interkonverzi dexametazonu na 11-dehydrodexametazon.

Třetí otázka se týká podílu genetických faktorů určujících 11 β HSD a H6PDH na variabilitě aktivity enzymů v kontrolních a patologicky změněných tkáních.

V diskusi by bylo vhodné zmínit, jak mohou zjištěné poznatky o pre-receptorovém metabolismu glukokortikoidů u zánětlivých chorob střevních a střevního karcinomu ovlivnit léčbu těchto onemocnění.

Souhrnně lze uvést, že hlavním přínosem disertační práce jsou zkušenosti s užitím dvou modelů zánětlivých střevních chorob, metodické postupy izolace RNA, syntézy cDNA, měření aktivity 11βHSD a analýzy kortikosteroidů metodou HPLC, a zejména interpretace nálezů v lidské patofysiologii zánětlivých a nádorových střevních chorob. To činí práci aktuální. Proto soudím, že disertační práce splnila stanovený cíl a splňuje podmínky stanovené vyhláškou. Dr. Žbánková osvědčila, že ovládá vědecké metody a třemi publikacemi v impaktovaných vědeckých časopisech doložila nové poznatky z oboru. **Doporučuji proto příznivé přijetí disertační práce jako jednoho z podkladů k žádosti o udělení titulu PhD.**



Prof. MUDr. Jan J. Štěpán, DrSc.