

OPONENTSKÝ POSUDEK

na doktorskou dizertační práci
Vliv cholestatického poškození jater na eliminaci a transport léčiv

Autorka práce: Mgr. Eva Brčáková

Pracoviště: Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakologie a toxikologie

Školitel: Doc. PharmDr. František Štaud, Ph.D., Katedra farmakologie a toxikologie, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Školitel specialista: Doc. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D., Ústav farmakologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Oponent: MUDr. Halka Lotková Ph.D., Ústav fyziologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Obecná charakteristika práce:

Dizertační práce je psána formou komentáře tří publikovaných prací, z nichž u dvou je předkladatelka spoluautorkou, u jedné je prvoautorkou.

Práce je členěna na úvod, cíle práce, komentář k podílu na jednotlivých publikacích, jednotlivé články s komentářem a na souhrn.

Úvod je rozdělen do čtyř částí. Nejprve se autorka věnuje morfologické struktuře jater a jejich funkci. Ve druhé části úvodu uvádí autorka jednotlivé transportní proteiny podílející se na transportu léčiv v játrech. Další část úvodu je věnována cholestáze, jejím typům a změnám transportních mechanismů, ke kterým v průběhu cholestázy dochází. Poslední část úvodu se zaměřuje již na konkrétní modely cholestázy používané v experimentu a jejich charakteristiku.

Autorka si stanovila tři cíle práce, které jsou zaměřené na studium vlivu cholestatického poškození jater na eliminaci a transport léčiv. Těmto cílům odpovídají tři články, k nimž autorka podává jednotlivě komentář.

V souhrnu autorka uvádí stručně výsledky komentovaných prací a jejich význam v kontextu mechanismů fyziologické tvorby žluči a jejich změn navozených cholestázou.

Zhodnocení dizertační práce:

Těžiště dizertační práce spočívá ve třech publikovaných pracech a komentáři k nim. Předkladatelka je, jak bylo zmíněno, u jedné práce prvním autorem, u dvou spoluautorem. Především bych ráda vyzdvihla vysokou úroveň publikovaných prací, které přinášejí originální výsledky v problematice změn mechanismů podílejících se na eliminaci léčiv v játrech a ledvinách během cholestázy. Autorka nicméně v dizertační práci neopomněla na nezbytnost úvodu, který postupně a s logickým řazením seznamuje se základními morfologickými a funkčními hledisky této problematiky a usnadňuje tak čtenáři proniknutí do výsledků uvedených v článcích. Vše je doprovázeno i kvalitními obrázky s legendou. Oceňuji komentáře ke článkům, které vyváženě charakterizují problematiku, které je článek věnován, hodnotí získané výsledky a z toho plynoucí závěry. Autorka tak v plné míře splnila stanovené cíle v práci, která je přehledná, čtivá a na velmi dobré úrovni.

Připomínky oponenta:

K práci nemám zásadní připomínky. Dovolím si pouze doporučení, která nijak nesnižují vysokou úroveň práce. Na str. 9 autorka stručně zmiňuje Ito buňky, coby buňky strádající tuk a vitamín A. Chyběla mi zde zmínka o jejich úloze ve fibrogenezi, která je nedílnou součástí změn v játrech při cholestáze. Na str. 12 autorka popisuje základní funkce jater včetně „... tvorba a zánik červených krvinek.“ Zde bych byla pro větší upřesnění, za jakých situací k tvorbě červených krvinek v játrech dochází, neboť ne vždy je to fyziologická funkce.

Dotazy oponenta:

- 1) Autorka popisuje na str. 25, obr. 6 „zachovanou“ expresi kanalikulárních transportérů (MRP2, BSEP, MDR3) během anticholestatické obranné reakce. Na str. 24 je zmíněno snížení exprese MRP2 u cholestatických onemocnění - např. primární biliární cirhózy (PBS), avšak až v pozdních stádiích. V citaci Barnese et al. 2007 je uvedena zvýšená exprese BCRP u tohoto onemocnění (nelze vyčíst, v jakém stádiu onemocnění). Rozdíly jsou i u exprese MDR3 - zachovaná u PBS a zvýšená u obstrukční cholestázy. Dají se vysvětlit rozdíly ve změnách exprese těchto kanalikulárních transportérů, popř. dá se zevšeobecnit, že k poklesu exprese kanalikulárních transportérů nakonec dochází s progresí onemocnění?
- 2) V uvedených komentovaných člancích je jako model používán 1 nebo 7-denní podvaz *ductus choledochus*. Autorka je v komentářích rozlišuje jako modely akutní, resp. chronické cholestázy. V literatuře zaměřené na omezení rozvoje cholestatického poškození jater je k modelu chronické cholestázy často používán až 28 dní trvající podvaz, kdy už bývá rozvinutá fibróza. Od kterého dne je možno toto modelové poškození označovat pro farmakokinetické studie jako chronické a o jaká kritéria se opírá toto rozdělení?
- 3) Výsledky prací, které autorka uvádí, svědčí pro možné toxické účinky látek při poruše jejich eliminace během cholestázy. Jsou známy látky, které i když běžně nenavozují cholestázu, by tak mohly vést k progresi cholestatického poškození jater vlivem změny své eliminace?

Zhodnocení publikační aktivity autorky:

Autorka uvádí v seznamu publikovaných prací 12 článků, z nichž v 1 je prvním autorem. Jedná se o nadstandardně vysokou publikační aktivitu, což je jistě i odrazem dobré spolupráce s ostatními členy týmu. Obzvláště chvályhodné je, že z tohoto počtu plných 11 prací je publikováno v časopisech s IF nejméně 1, 235; často však přesahujícího 2. Tyto výsledky svědčí pro velké pracovní nasazení autorky této práce.

Souhrnné hodnocení práce:

Téma práce je vysoce aktuální, neboť cholestáza navozuje nejen jaterní poškození, ale zvyšuje i riziko septických komplikací. Změny eliminace léčiv při těchto stavech pak mohou významně ovlivňovat výsledky terapie pacientů. Autorka svými výsledky jednoznačně přispívá k rozšíření znalostí této problematiky.

Závěr:

Práce Mgr. Evy Brčákové prokazuje, že si autorka plně osvojila základy metodiky výzkumné práce včetně publikační aktivity a splňuje tak požadavky kladené na dizertační práci.

Proto doporučuji přijetí dizertační práce a její podstoupení dalšímu řízení, jehož zakončením bude udělení hodnosti Ph.D.

V Hradci Králové dne 26.11.2009



MUDr. Halka Lotková, Ph.D.
Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Ústav fyziologie