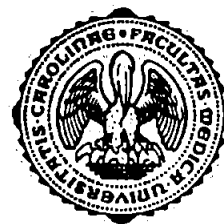




Doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK Praha
Přednostka prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.



V Praze, dne 28.8.2011

Oponentský posudek

diplomové práce: „**Metabolismus estrogenů u UGT1A1 deficientních potkanů**“.

Autorky **Bc. Anny Módos**, 1.LF UK Praha.

Předložená práce je vyhotovena na 100 stránkách, obsahuje 7 tabulek a 18 obrázků. Po formální stránce je stylizována dle zvyklostí.

Je členěna na 2 části- teoretický základ (40 stran), vlastní studii s metodikou, výsledky, závěry a diskuzí (40 stran), seznam použité literatury (8 stran) a nezbytné formality (12 stran).

V teoretickém **úvodu** jsou podrobně popsány metabolismu estrogenů, jejich složení a funkce za fyziologických i patologických stavů. Jsou též zmíněny aktuální poznatky o vztahu estrogenů k nádorovému bujení. Autorka se podrobně zabývá popisem enzymů, které se podílejí na metabolismu estrogenů. Dále je podrobně popsána anatomie žlučových cest a mechanismy vedoucí k cholestáze za specifických situací (intrahepatální cholestáza těhotných). Podrobně jsou též popsány vrozené choroby s deficitem enzymů, které se podílejí na metabolismu estrogenů a tím je též vysvětlen hlavní smysl projektu. Velmi instruktivně je popsán použitý zvířecí model.

Teoretický přehled je podrobný a je založen na dobrých literárních znalostech autorky. V kapitole věnované roli UGT1A1 jsou detailně popsány současné znalosti, které ukazují na potřebu dalšího výzkumu v této oblasti. Je tak zdůrazněna aktuálnost zvoleného tématu. V přehledu použité literatury je dostatečná citovanost domácí literatury; citovaná literatura je aktuální a vhodně vybraná.

Cílem vlastní studie bylo definovat metabolismus estrogenů a expresi genů UGT1A1, CYP1A2 a SULT1A1 u potkanů kmene Gunn a posoudit stupeň experimentální cholestázy vyvolané podáváním ethinylestradiolu u těchto potkanů ve srovnání s experimentální cholestázou u kontrolních „zdravých“ heterozygotních zvířat.

V **metodice** jsou velmi podrobně popsána biochemická vyšetření a především pak molekulárně biologické metody, které ukazují na obrovský podíl práce samotné autorky. Použití jednotlivých metod je adekvátní a odpovídá současným moderním poznatkům. Jsou též zmíněny použité statistické metody.

Mezi nejdůležitější **výsledky** patří zjištění, že u potkanů kmene Gunn došlo po podávání ethinylestradiolu k významně výraznějším laboratorním projevům cholestázy než u potkanů heterozygotních. Není překvapením, že zvířata, která ethinylestradiol nedostávala cholestázu neměla.

Další výsledky se týkají jaterní exprese mRNA genů, které se podílejí na metabolismu estrogenů: *CYP1A2*, *SULT1A1*, *UGT1A1*.

Expresce genu pro *UGT1A1* vzrostla po podání ethinylestradiolu významně u heterozygotních zvířat; u kmene Gunn je tento gen mutován a studie potvrdila, že ani při indukci ethinylestradiolem se jeho exprese nezvyšuje.

Podávání ethinylestradiolu naopak vedlo k poklesu jaterní exprese *CYP1A1*, a to jak u heterozygotních, tak u Gunnových potkanů. Statisticky významný byl však jen pokles u Gunnových potkanů.

Podobně vedlo podávání ethinylestradiolu k významnému poklesu exprese *SULT1A1* u obou skupin zvířat, opět byl pokles výraznější u Gunnových potkanů.

V **diskuzi** autorka zdůvodňuje celkově nižší počet zvířat i rozdělení laboratorních zvířat do 2 skupin. Objasňuje možný přínos experimentu pro klinickou praxi, především upozorňuje na možné riziko podávání estrogenů u jedinců s Gilbertovým syndromem.

Autorka **uzavírá**, že UGT1A1 hraje důležitou roli v metabolismu estrogenů, neboť jeho exprese je u heterozygotních potkanů po aplikaci ethinylestradiolu významně zvýšena. Dále zmiňuje, že deficit UGT1A1 je po podání ethinylestradiolu spojen s rozvojem závažnější cholestázy.

Největší přínos práce s možným výstupem do klinické praxe vidím ve zjištění role UGT1A1 v metabolismu estrogenů a nálezů závažnější experimentální cholestázy u zvířat s deficitem tohoto enzymu.

K práci mám jen několik technických připomínek, které nemají vliv na celkovou kvalitu studie:

- Cíl práce je uveden pouze v abstraktu – měl by být uveden v širší podobě v samotném textu (před metodikou).
- Autorka používá k popisu provedených činností slovesa v 1. osobě. Lepší je v tomto případě používat 3. osobu trpného rodu.
- K posouzení závažnosti cholestázy by bylo vhodné posoudit též histologický nález v játrech.
- Značení jednotlivých skupin laboratorních zvířat je komplikované a obtížně se v něm orientuje.

K autorce diplomové práce mám následující otázky:

1. *Zda byly uchovány vzorky jater experimentálních zvířat k případnému histologickému vyšetření*
2. *Zda by doporučila pacientkám s Gilbertovým syndromem redukovat léčebnou dávku estrogenů a zda se dá dostatečná dávka monitorovat.*

Závěrem lze říci, že práce odpovídá plně požadavkům na diplomovou práci. Splnila cíle, které si autorka stanovila, řeší aktuální problematiku a zvolené metody jsou odpovídající. Výsledky přinesly nové informace do problematiky metabolismu estrogenů a enzymů, které se též mohou uplatnit v rozvoji cholestázy.

Předloženou diplomovou práci doporučuji přijmout k obhajobě.

Doc.MUDr.R.Brůha, CSc.

Praha, 28.8.2011

IV.interní klinika I.LF UK a VFN

U Nemocnice 2

128 08 Praha2

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

Mail: bruha@cesnet.cz