

HODNOCENÍ STUDENTA A JEHO DISERTAČNÍ PRÁCE

Jméno studenta: MUDr. Eva Sticová

Jméno a pracoviště školitele: Doc. MUDr. et Mgr. Milan Jirsa, CSc.

Laboratoř Experimentální Hepatologie IKEM, budova Z1, Vídeňská 1958/9, 14021 Praha 4 – Krč

Obor: Biochemie a patobiochemie

Ročník: sedmý

Forma studia (prezenční, kombinovaná): kombinovaná

1. Plnění úkolů a průběh studia:

MUDr. Eva Sticová zahájila kombinované studium v září 2008. Před zahájením studia absolvovala tříletý pobyt na interním oddělení NsP v Teplicích, zakončený v roce 1998 atestací z vnitřního lékařství 1. stupně, na který navázala specializační průpravou v oboru patologie v Masarykově nemocnici v Ústí nad Labem. V roce 2005 přešla na Pracoviště klinické a experimentální medicíny v IKEM. Od roku 2010 rovněž působí jako odborný asistent Ústavu patologie FN Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty UK. V době zahájení studia byla držitelkou atestace 2. stupně v oboru patologie a primářské licence. Do vědecké výchovy v oboru biochemie a patobiochemie nastoupila s cílem rozšířit si obzor o moderní metody laboratorní medicíny a osvojit si základy vědecké práce.

Na podzim 2008 absolvovala praktický kurz „Základy DNA diagnostiky“ a v roce 2009 kurz „Vybrané kapitoly z biochemie a patobiochemie“. V roce 2011 složila jazykovou zkoušku FCE z anglického jazyka a v říjnu 2013 složila státní rigorosní zkoušku v oboru biochemie a patobiochemie.

V letech 2008 až 2009 se s plným nasazením věnovala původně anotované experimentální studii úlohy MMP9 v predispozici k jaterní fibróze a k její regeneraci. Cílem projektu bylo ověřit hypotézu, že deficit MMP9 urychlí fibroprodukcii a zpomalí resoluci jaterní fibrózy indukované thioacetamidem. Vzhledem k atraktivitě tématu však byly výsledky dvou téměř identických studií publikovány dříve, než MUDr. Sticová stihla svoji práci dokončit a výsledky připravit k publikaci. V uvedeném období nabyla MUDr. Sticová zkušenosti s prací s experimentálními zvířaty a jejich laboratorním, histologickým i genetickým vyšetřováním, které částečně zúročila jako spoluautorka studie oxidačního stresu vyvolaného akumulací žlučových kyselin v játrech u experimentální cholestázy, na níž spolupracovala se skupinou prof. Vítka z 1. Lékařské fakulty UK (citace 1). Po překonání krátkého období frustrace a organizačních komplikací spojených s dočasným působením na mimopražském pracovišti se MUDr. Sticová pustila do přípravy projektu zaměřeného na objasnění molekulární podstaty Rotorova syndromu. V přípravné fázi provedla molekulární charakterizaci souboru nositelů familiární konjugované žloutenky v kandidátních rodinách spočívající v hodnocení klinických a laboratorních nálezů, hodnocení či revizi jaterní histologie, imunohistochemické detekci kanikulárního transportéru MRP2 a mutační analýze genů *ABCC2* a *UGT1A1* technikou Sangerova sekvenování. Výstupem byla publikace nových mutací asociovaných s Dubin-Johnsonovým syndromem (citace 3). Po identifikaci kandidátního intervalu na 12. chromosomu skupinou ing. Kmocha se MUDr. Sticová podílela na mutační analýze genů *SLCO1B1* a *SLCO1B3*. Klíčové však bylo zavedení metody simultánní imunohistochemické detekce jaterních transportérů *SLCO1B1* a *SLCO1B3*, pomocí které MUDr. Sticová prokázala úplnou absenci obou Rotorovských proteinů u všech nositelů Rotorova syndromu, u nichž byla k dispozici jaterní biopsie. Výsledky své práce publikovala jako spoluautorka v prestižním časopise *J Clin Invest* (citace 2). V poslední do tisku

odeslané studii (citace 6) MUDr. Sticová ukázala, že exprese proteinů *SLCO1B1* a *SLCO1B3* v játrech je v pokročilých fázích cholestatických chorob jater významně snížena, což může přispívat k nekonjugované a zejména ke konjugované složce žloutenky provázející tato onemocnění.

V průběhu svého pobytu v Laboratoři experimentální hepatologie IKEM si MUDr. Sticová osvojila širokou škálu laboratorních technik včetně analýzy proteinů imunohistochemickými metodami a Western blotem a analýzy DNA. K tomu získala zkušenosti s interpretací výsledků mutační analýzy u metabolických nemocí jater. MUDr. Sticová prokázala nejen schopnost tvrdě pracovat a osvojovat si nové laboratorní metody a přístupy, ale i umění skloubit práci patologa mimořádně vytíženého klinickou prací a výukou na 3. LF UK s laboratorním výzkumem, překonávat mezioborové bariéry a frustraci pramenící z dílčích neúspěchů.

2. Publikační aktivita k tématu disertace:

Původní práce:

1. Muchova L, Vanova K, Zelenka J, Lenicek M, Petr T, Vejrazka M, **Sticova E**, Vreman HJ, Wong RJ, Vitek L. Bile acids decrease intracellular bilirubin levels in the cholestatic liver: implications for bile acid-mediated oxidative stress. *J. Cell Mol. Med.* 2011;15(5):1156-65. **IF 4.124**
2. van de Steeg E, Stránecký V, Hartmannová H, Nosková L, Hřebíček M, Wagenaar E, van Esch A, de Waart DR, Oude Elferink RP, Kenworthy KE, **Sticová E**, al-Edreesi M, Knisely AS, Kmoch S, Jirsa M, Schinkel AH. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. *J. Clin. Invest.* 2012;122(2):519-28. **IF 12.812** (2012)
3. **Sticova E**, Elleder M, Hulkova H, Luksan O, Sauer M, Wunschova-Moudra I, Novotny J, Jirsa M. Dubin-Johnson syndrome coinciding with colon cancer and atherosclerosis. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(6):946-50. **IF 2.433**

Přehledové články

4. **Sticova E**, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol.* 2013;19(38):6398-407. **IF 2.433** (2013)
5. Jirsa M, **Sticová E**. Vrozené hyperbilirubinémie a molekulární mechanizmy žloutenky. *Vnitřní lékařství* 2013;59(7), 566-71.

Odesláno do tisku:

6. **Sticova E**, Lodererova A, Schinkel AH, van de Steeg E, Frankova S, Kollar M, Lanska V, Kotalova R, Dedic T, Jirsa M. Down-regulation of OATP1B proteins correlates with hyperbilirubinemia in advanced cholestasis.

3. Prezentace na kongresech a sympoziích:

1. **Sticová E**, Imunohistochemická diagnostika jaterních chorob. XXXIX. Májové hepatologické dny, Karlovy Vary, 10.-13.5.2010. **Přednáška.**

2. **Sticová E**, Elleder M, Hůlková H, Novotný J, Lukšan O, Jirsa M. Dubin Johnsonův syndrom: koincidence s kolorektálním karcinomem a pokročilou aterosklerózou u 82-letého pacienta. XL. Májové hepatologické dny, Karlovy Vary, 16.-18.5.2012 a Dny molekulární patologie. Olomouc, 26.4.-27.4.2013. **Poster**.
3. **Sticová E**, Kotalová R, Lodererová A, Jirsa M. Expresie rotorovských proteinů OATP1B1 a OATP1B3 v jaterní tkáni za fyziologické situace a za patologických stavů. XLI. Májové hepatologické dny, Karlovy Vary, 15.-17.5.2013. **Poster**.
4. **Sticová E**. Vrozené vady metabolismu bilirubinu a žlučových kyselin. Biopstická diagnostika chorob jater pro denní praxi. Doškolovací kurz. Praha, 25.-27.11.2013. **Přednáška**.
5. **Sticová E**, Lodererova A, Frankova S, Kollar M, Lanska V, Jirsa M. Down-regulation of OATP1B proteins contributes to hyperbilirubinemia in advanced cholestasis. Prague Hepatology Meeting, Prague, 11.-13.9.2014. **Poster**.

V Praze dne 16.3.2015



Doc. MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc.
školitel