



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



V Praze, dne 18.5.2015

---

## Oponentský posudek

Disertační práce: „Role Nrf2 u vybraných modelů poškození jater“.

Autora **MUDr. Vojtěcha Mezery**, Lékařská fakulta v Hradci Králové, UK Praha.

Předložená práce je vyhotovena na 84 stránkách, obsahuje 9 tabulek a 22 obrázků. Je členěna na 2 části- teoretický základ (13 stran) a vlastní studii s metodikou, výsledky, závěry a diskuzí (49 stran), seznam použité literatury a nezbytné formality.

Další součástí práce je „Příloha“, která obsahuje celkem 2 publikace otištěné v časopisech s IF a jeden manuskript v recenzním řízení. Všechny uvedené práce se týkají tématu dizertační práce. Po formální stránce je stylizována dle zvyklostí.

V teoretickém **úvodu** jsou podrobně popsány děje, které se uplatňují v procesu oxidačního stresu při různých typech jaterního poškození (toxické poškození jater, ischemicko-reperfuční poškození, nealkoholové ztukovatění a stavy po resekci části jater). Dále věnuje autor pozornost různým antioxidantům, které se mohou podílet na zmírnění oxidačního stresu. Všechny zmiňované situace mají vztah k problematice řešené v rámci dizertační práce.

Teoretický přehled je dostatečný k úvodu do problematiky a je v něm zdokumentována potřeba dalšího výzkumu v této oblasti. Je tak zdůrazněna aktuálnost zvoleného tématu. V přehledu použité literatury je citována i domácí literatura; citovaná literatura je aktuální a vhodně vybraná.

**Cílem** vlastní práce bylo 1.) zjistit, zda výtazek ze zeleného čaje – epigalokatechingalát ovlivní regeneraci jater potkanů po parciální hepatectomii a 2.) porovnat citlivost primárních myších hepatocytů k acetaminofenu.

V *metodice* jsou velmi podrobně popsány postupy vedoucí k vytvoření jednotlivých zvířecích modelů i provedená vyšetření, které ukazují na velký podíl práce samotné autora.

Jako zvířecí modely byli v první části vybráni potkani kmene Wistar, ve druhé části pak transgenní myši a wild-type myši C57B1/6.

Použití jednotlivých metod je adekvátní a odpovídá současným moderním poznatkům.

Mezi nejdůležitější *výsledky* patří zjištění, že podání epigalokatechingalátu (EGCG) v testovaných dávkách nevedlo k časnému urychlení regenerace jater po částečné resekci a vyšší dávka měla negativní účinky – vedla ke snížení syntézy DNA. Kultivace izolovaných hepatocytů s EGCG vedla k toxickým účinkům na tyto buňky. V druhé části práce autor zjistil, že hepatotoxicita acetaminofenu byla vyšší u transgenních myši s lidskými genotypy ApoE3 a ApoE4 ve srovnání s wild-type kontrolami. Autor objasňuje mechanismy, vedoucí k poškození hepatocytů u transgenních myši.

V *diskuzi* autor podrobně komentuje dosažené výsledky.

Téma práce je velmi aktuální; poškození jater po různých „přírodních“ výtažcích a přípravcích je diskutováno v současné světové literatuře. Zvolené metody jsou zcela adekvátní. První část dizertační práce se podstatně podílí na kritickém pohledu na některé výtažky ze zeleného čaje, které mohou být potencionálně nebezpečné, a objasňuje některé procesy, které mohou vést k hepatotoxicitě.

Druhá část je věnována hepatotoxicitě acetaminofenu, který je v běžné klinické praxi velmi častou příčinou jaterního poškození. Práce objasňuje některé mechanismy hepatotoxicity.

Vytyčené cíle práce byly splněny.

Po formální stránce nemám k práci připomínek

### **K autorovi práce mám následující otázky:**

1. *Auror popisuje podrobně metodu částečné hepatectomie – prováděl tyto zákroky na pokusných zvířatech sám?*

2. *Práce se nazývá „Role Nrf2....“. Byly zkoumány exprese některých genů, které patří mezi efekторы Nrf2 (Hmox1, Nqo1) – lze též v podobném experimentu hodnotit přímo expresi Nrf2?*
3. *V první části práce byly u experimentálních zvířat použity různé koncentrace EGCG. Jakých koncentrací lze dosáhnout u lidí při užívání běžně dostupných výtažků ze zeleného čaje?*
4. *Autor zmiňuje publikace popisující jaterní poškození po užívání výtažků ze zeleného čaje. Lze tyto účinky vysvětlit působením EGCG, nebo se mohou podílet i jiné látky obsažené v zeleném čaji?*
5. *Autor hodnotil regeneraci jater v intervalu 24 hodin po hepatectomii. Proč nebyl zvolen delší časový úsek? Bylo by možné očekávat jiné výsledky po delším sledování od částečné hepatectomie?*
6. *Autor zjistil různou náchylnost k hepatotoxicitě acetaminofenu u různých genotypů ApoE. Bylo by možné tohoto poznatku již nyní využít v běžné klinické praxi?*

**Závěrem** lze říci, že práce odpovídá plně požadavkům na PhD práci. Splnila cíle, které si autor stanovil, řeší aktuální problematiku a zvolené metody jsou odpovídající. Výsledky přinesly nové informace do problematiky oxidačního stresu a jeho ovlivnění u experimentálního toxického jaterního poškození i u částečné hepatectomie a byly publikovány v časopisech s IF.

Předloženou diplomovou práci jednoznačně doporučuji přijmout k obhajobě.

Doc.MUDr.R.Brůha, CSC

Praha, 18.5.2015

*IV.interní klinika I.LF UK*

*U Nemocnice 2*

*128 08 Praha2*

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

*Mail: [bruha@cesnet.cz](mailto:bruha@cesnet.cz)*