

## Oponentský posudek

### Regenerace jater po částečné hepatektomii u potkanů s nealkoholovým ztukovatěním jater

MUDr. Tomáš Garnol

#### Aktuálnost zvoleného tématu

Ztukovatění jater je ve vyspělé populaci jedna z nejčastějších metabolických poruch jater, při které se v cytoplazmě hepatocytů akumulují složky lipidů. Příčiny vzniku steatózy jsou komplexní, nejčastější dělení je na dvě základní skupiny, steatóza vzniklá na podkladě abusu alkoholu a nealkoholová steatóza. V obou případech hrají kritickou roli mitochondrie. Nealkoholová steatóza (NAFLD) a její vznik je spojen s metabolickým syndromem. Odhaduje se, že její prevalence v Evropě a Severní Americe činí 20–30 %, podle jiných zdrojů až o 10 % více a toto číslo zřejmě stále stoupá. Nealkoholová steatohepatitida (NASH, non-alcoholic steatohepatitis) na rozdíl od prosté steatózy jeví významnou tendenci k progresi směrem k jaterní fibróze, u části nemocných pak i k cirhóze a vzniku hepatocelulárního karcinomu. Předpokládá se, že většina případů etiologicky nejasného zvýšení aktivity aminotransferáz je způsobena právě jaterní steatózou a většina případů tzv. kryptogenní jaterní cirhózy je důsledkem nepoznané NASH. Játra jsou orgán s bohatou regenerační schopností. Je to díky hepatocytům, které se řadí mezi buňky schopné se dělit i v postnatálním období. Proliferace a dělení hepatocytů je pod kontrolou celé řady cytokinů a růstových faktorů, které jsou stále předmětem výzkumu.

#### Sledovaný cíl a jeho splnění

Zavést na pracovišti model nealkoholového ztukovatění jater (NAFLD), zjistit, zda regenerace jater po parciální hepatektomii je u potkanů s NAFLD alterována a jestli steatotické hepatocyty izolované ze ztukovatělých jater vykazují změněnou citlivost vůči oxidačnímu stresu v podmínkách in vitro. Cíl byl splněn.

#### Metody zpracování, výsledky

V úvodu a následné kapitole autor podává základní přehled o regeneraci jater. Věnuje se experimentálním modelům, které se využívají ke studiu této problematiky a způsobům, jak indukovat poškození jater. Hepatotoxický účinek má řada preparátů. Rozebírá i chirurgické možnosti. Nejčastějším modelem je 2/3 parciální hepatektomie provedená na hlodavci. Je přijímána teorie, že regenerace jater je regulována vzájemnou souhrou tří systémů – cytokinů, růstovými faktory a metabolickými změnami provázející redukcí jaterní tkáň. Hepatocyty jsou první z jaterních buněk, které proliferují, je rozebrán i průběh buněčného cyklu. Jsou prezentovány metody hodnocení intenzity regenerace. Významná část této kapitoly je věnována nealkoholovému ztukovatění jater (NAFLD) včetně vytvoření experimentálních modelů. Ve

třetí kapitole jsou vytyčeny základní cíle disertační práce. Čtvrtá kapitola je věnována metodice pokusů in vivo a in vitro. K pokusům in vivo byli použiti samci potkanů kmene Wistar a Spargue-Dawley. Model NAFDL byl zaveden u 73 potkanů, kteří byli rozděleni do 12 skupin. Studium regenerace steatotických jater (s resekcí a bez resekce) a dalších sledovaných parametrů se následně týkalo 72 zvířat, která byla rozdělena do 14 skupin. K pokusům in vitro byli použiti samci potkanů kmene Wistar. Izolované hepatocyty z intaktních a steatotických jater byly použity pro porovnání vlivu oxidačního stresu indukovaného terciárním butylhydroperoxidem (tBHP) na ztukovatělé a nesteatotické hepatocyty v podmínkách in vitro. Rovněž i zde byly předem jasně dané sledované parametry a jejich analýza. Vyhodnocení výsledků probíhalo pomocí zvoleného statistického softwaru a testů. Výsledky jsou zaznamenány na 26 stranách v kapitole č. 5. v tabulkách a grafech. Je zde i obrazová dokumentace. Diskuse je vedena k základním tezím práce. Byl nalezen a realizován nutriční model, na základě kterého autor hodnotí dosažené výsledky a porovnává s literárními údaji. V závěru práce je konstatování, že sice nebyl modelem navozen zcela identický stav podobný lidské nealkoholové steatóze, přesto přinesl zajímavé závěry a poznatky. V regenerační odpovědi steatotických jater je zpoždění nástupu proliferace v centrilobulárních zónách jaterního acinu. Steatóza zvyšuje náchylnost hepatocytů k oxidačnímu poškození a inzultům různé etiologie.

Elektronická podoba, 115 stran, 8 kapitol, 22 citací

Přínos poznatků a význam pro praxi:

Využití pokusných zvířat je základním a klíčovým prvkem pro rozvoj biomedicínských věd s výstupem pro klinickou praxi. Má řadu výhod a zároveň i nevýhod. Sem se řadí především individuální a mezidruhová variabilita, interakce s možnou bakteriální a virovou infekcí, náročnost na vedení chovu a etický aspekt. Hodnocená práce je ve svém zaměření velice zajímavá a zcela určitě přínosem v oboru. Velmi podrobně a přehledným způsobem je zpracovaná problematika, která je zájmem relativně úzkého spektra specialistů. Vždy je podstatné získané poznatky umět přenést do klinické praxe a zhodnotit tak efektivitu vynaloženého úsilí.

Připomínky:

K formální stránce nemám zásadní připomínky.

Dotazy:

K práci nemám dotazy.

Hodnocení:

Cíl práce byl splněn. Téma je stále aktuální. Text je kvalitní a napsán téměř bezchybnou češtinou. Tabulky a grafy jsou přehledné a s jasným komentářem, obrazová dokumentace

vhodně a názorně vystihuje sledovanou problematiku. Autor prokázal teoretické znalosti a schopnost podílet se na experimentální práci.

Doporučení:

Předložená práce MUDr. Tomáše Garnola splňuje požadavky kladené na disertaci standardně v daném oboru. Disertační práci „Regenerace jater po částečné hepatektomii u potkanů s nealkoholovým ztukováním jater“ doporučuji k obhajobě.

V Pardubicích dne 16. 8. 2016



doc. MUDr. Jiří Šiller, PhD.