

Oponentský posudek

Disertační práce: „**Vliv modulace zánětu na exkretční mechanizmy během intrahepatání cholestázy**“

Autor: **Mgr. Zuzana Kadová**, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Disertační práce se zabývá aktuálním tématem změn v jaterní a ledvinné eliminaci v průběhu různých forem cholestázy u potkana a možnostmi ovlivnění eliminačních dějů při cholestáze užívanými nebo potenciálními protizánětlivými látkami (dexametazon a anakinra). Jde o téma aktuální nejen z hlediska základního výzkumu, ale i po stránce možného terapeutického využití.

Disertační práce je zpracovaná formou komentovaného souboru 4 publikovaných prací s poměrně vysokými IF. Všechny přiložené práce se týkají tématu disertace. Délka předložené disertační práce 100 stran (včetně 4 příloh publikovaných prací), komentář obsahuje 4 tabulky a 6 obrázků.

V **teoretické části** je na 27 stranách podrobně popsána renální eliminace léčiv (glomerulární filtrace, tubulární reabsorpce a sekrece, transportéry podílející se na renální eliminaci léčiv), sepse jako faktor ovlivňující renální eliminaci léčiv a možnosti léčby sepse s důrazem na látky použité autorkou při řešení tématu disertační práce. Teoretický přehled plně dostačuje k úvodu do problematiky.

Za teoretickým přehledem následuje **seznam použité literatury**. Zde jsou citovány zejména zahraniční, recentní práce z renomovaných vědeckých časopisů. Citovaná literatura je aktuální a relevantní. Dle mého názoru by seznam použité literatury měl být vložen až na konec disertační práce, neboť závěr, který je umístěn až na konci práce, odkazuje na literaturu uvedenou v seznamu použité literatury.

Cíle práce jsou jasně definované, konkrétní a logicky zdůvodněné.

Další částí disertační práce je **soubor 4 publikovaných prací** Mgr. Z. Kadové s komentáři. Všechny přiložené články jsou původní experimentální práce. Mají poměrně vysoký IF (1,643 až 3,847) a všechny se týkají tématu disertace. U dvou prací je předkladatelka prvním autorem (IF 3,390), resp. jedním ze 2 prvních autorů (IF 3,847). Je zde rovněž uveden podíl Mgr. Z. Kadové na jednotlivých publikacích. Všechny uvedené práce prošly důkladným recenzním řízením a jejich obsahu ani kvalitě nelze nic vytknout.

V **závěru** předkladatelka shrnuje přehledně dosažené výsledky, které doplňuje dalšími komentáři. Za důležité výsledky celé disertace považuji popsání rozdílného účinku dexametazonu a anakinry na poškození ledvinných funkcí v důsledku lipopolysacharidem-indukované sepse s možnými klinickými dopady. Dalším významným zjištěním bylo popsání zásadního rozdílu v účinku

2 používaných chelatátorů železa (deferoxamin, dexrazoxan) na jaterní poškození v důsledku sepsy. Důležitým nálezem je i vysvětlení krátkodobého choleretického efektu boldinu přímou osmotickou aktivitou boldinu v intrahepatální žluči a dlouhodobého choleretického účinku této látky cestou stimulace jaderného receptoru FXR. V neposlední řadě je nutné zmínit průkaz příznivého vlivu boldinu na cholestázu u jaterní steatózy indukované vysokosacharidovou dietou u hypertriglyceridemických potkanů.

Posledními kapitolami disertační práce jsou seznamy dosud publikovaných prací kandidátky v časopisech s IF a seznam prezentací práce kandidátky na konferencích.

Připomínky oponenta:

1. Práce obsahuje jen několik drobných, někdy úsměvných („údolní koncentrace“), překlepů, nicméně bych autorce doporučil sjednotit některé termíny (dexametazon-dexametason; oxidační-oxidativní).
2. Název naší univerzity je již od 1. 9. 2016 Univerzita Karlova bez přídomku „v Praze“.
3. Autorka by měla věnovat větší kontrolu zkratkám. Část zkratek je v textu vysvětlována opakovaně (např. GFR, OATPs, LPS), část není vysvětlena v textu (např. TNF, Ntcp, WB, TBA) či seznamu zkratek (např. EE, WB, TBA) vůbec, některé zkratky jsou vysvětlovány různě na různých místech (GFR, AKI). V seznamu zkratek jsou některé zkratky vysvětleny česky, jiné anglicky i přes vhodný český ekvivalent (např. ATP) a jiné česko-angličtiny (GK-GR).

Otázky oponenta:

1. V práci píšete (str. 8), že glomerulární filtrace (GF) je jednosměrná difúze. S tímto tvrzením nemohu jako fyziolog souhlasit, můžete svoje tvrzení upřesnit nebo opravit? Dále vyjmenováváte řadu faktorů, které GF ovlivňují, nicméně zde velmi důležité faktory chybí, mohla byste je doplnit?
2. Na straně 28 uvádíte, že glukokortikoidy podporují vazokonstrikční účinky na kapilární řečiště. Mohla byste tento bod blíže upřesnit?
3. V první příložené práci (Kadová Z et al. 2015) je na straně 51 (F391) signifikantně vyšší váhový úbytek u skupiny DEX-LPS oproti Ctrl i samotnému LPS. Čím si vysvětlujete takto velký úbytek hmotnosti u této skupiny?
4. Ve stejné práci (Kadová Z et al. 2015) výsledky ukazují opačné trendy v proteinové expresi a genové expresi renálních transportérů Oat2 a 3 po expozici LPS, resp. DEX-LPS (str. 53 a 54, F393-4). Mohla byste vysvětlit, jak obvyklý je tento jev (opačné trendy na úrovni proteinové a genové exprese)?

Závěr:

Předložená disertační práce řeší aktuální téma, které je klinicky relevantní. Cíle práce, které byly stanoveny, byly autorkou velmi dobře splněny. Výsledky prezentované v disertační práci přinesly

nové informace do zkoumané problematiky a jsou pro praxi nepochybně přínosné. Připomínky oponenta nejsou zásadního charakteru.

Závěrem konstatuji, že Mgr. Z. Kadová prokázala schopnost samostatné vědecké práce a předložený spis **splňuje požadavky kladené na doktorskou disertační práci**, a proto komisi **jednoznačně doporučuji, aby práce byla předložena k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby byl uchazeče udělen titul Ph.D.**

Doc. MUDr. Otto Kučera, Ph.D.

UK, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Šimkova 870

500 03 Hradec Králové

Tel.: 495 816 186

Mail: kucerao@lfhk.cuni.cz