

Oponentský posudek

na doktorskou disertační práci Ing. Olgy Žbodákové „The role of ADAM17 and other metalloproteases in liver pathological processes “

Disertační práce ing. Olgy Žbodákové „The role of ADAM17 and other metalloproteases in liver pathological processes “ se zabývá studiem metalloproteáz z rodiny metzincinů - ADAM17, ADAM10 a MMP-19 v jaterní fibróze a regeneraci jater. Práce je napsána v anglickém jazyce formou komentovaného přehledu publikací. Součástí disertace jsou čtyři práce publikované v odborných časopisech s impakt faktorem a jeden manuskript. Z toho je ing. Žbodáková první autorkou jedné práce (sdílené prvoautorství), první autorkou připravovaného manuskriptu, třetí autorkou dvou dalších prací a v pořadí 9. autorkou z celkem 17 autorů čtvrté práce.

V kapitole Introduction autorka podává velmi pěkně zpracovaný přehled současných poznatků o struktuře a funkci metalloproteáz, přičemž se obsírněji zaměřuje na studované ADAM17, ADAM10 a MMP-19. V druhé části úvodu se věnuje jaterní tkáni, důležitým typům buněk jaterního parenchymu, mechanismům vzniku jaterních patologií a experimentálním modelům jaterního poškození. Zde bych autorce vytkla zařazení podvazu žlučovýchodů (BDL) mezi modely jaterní fibrózy. BDL je především modelem obstrukční cholestázy, jaterní fibróza může být pouze komplikací chronické obstrukce žlučovýchodů. Kromě toho, v publikaci č. 3 (Buryová et al. Liver protective effect of ursodeoxycholic acid includes regulation of ADAM17 activity) je využíván model subakutní obstrukce (10 dní) a spíše než antifibrotické působení kyseliny ursodeoxycholové jsou studovány její anticholestatické účinky.

Autorka si stanovila tři hlavní cíle disertační práce, a to objasnit roli ADAM17 a ADAM10 při jaterní fibróze, studovat vliv ADAM17 a ADAM10 na jaterní regeneraci a popsat úlohu MMP19 u modelu jaterní fibrózy indukované CCl₄.

Manuskript, který je připraven k publikaci, studuje na myším modelu jaterní deficiencie ADAM17 a ADAM10 úlohu těchto metalloproteáz při jaterní regeneraci a fibróze. Nejdůležitějším závěrem je zjištění, že jaterní ADAM17 a ADAM10 spolupracují při uvolňování EGFR ligandů a cMet receptoru po parciální hepatektomii a tím se podílejí na regulaci signalizace zprostředkované růstovými

faktory při jaterní regeneraci. Při jaterní fibróze je však jejich role antagonistická a jedním z mechanismů může být působení přes TNF RI.

Druhá práce popisuje hepatoprotektivní úlohu ADAM10, jehož deficiencie vede k nekróze hepatocytů, snížení exprese jaterních transportérů pro organické anionty a jaterní fibróze.

Třetí práce se zabývá terapeutickými účinky kyseliny ursodeoxycholové, které mohou být částečně zprostředkovány inhibicí ADAM17 a sníženým uvolňováním jeho substrátů.

Čtvrtá práce ukazuje, že sMet, uvolněný do séra pomocí metaloproteáz ADAM17 a ADAM10, je velmi dobrým sérovým markerem jaterního poškození a regenerace.

V kapitole Discussion ing. Žbodáková kriticky hodnotí dosažené výsledky v kontextu soudobé literatury a své výsledky shrnuje do hlavních bodů v oddíle Conclusions. Rozsah i obsah citované literatury dokumentuje dobrou orientaci autorky v problematice a přispívá ke srozumitelnosti textu.

Z formálního hlediska je práce v pořádku, i když se místy vyskytují překlepy a gramatické chyby, nemá to zásadní vliv na srozumitelnost textu a čtenářský komfort. Metodicky se jedná rovněž o rozmanitou a poměrně rozsáhlou práci, autorka prokázala zvládnutí řady biochemických, molekulárně-biologických i imunochemických metod, práci s tkáňovými kulturami a myšími modely včetně mikročirurgických zákroků.

K předkládané disertační práci mám následující připomínky, dotazy a náměty pro diskusi:

1. V práci č. 2 bylo pozorováno zvýšení celkového bilirubinu u ADAM10 deficientních myší. Co je známo o vlivu ADAM10 na metabolismus bilirubinu? Očekávala byste spíše konjugovanou či nekonjugovanou hyperbilirubinémii u experimentálních zvířat?
2. V práci č. 3 je pod obrázkem č. 7 text *UDCA treatment preserves PAS-positive collagen aggregates in the liver with acute cholestasis*. PAS barvení se však používá na stanovení polysacharidů. Jak vysvětlíte tento rozpor?
3. S různými metaloproteiny interagují plynné signální molekuly, jako například NO nebo CO. Mohly by tyto molekuly ovlivňovat i aktivitu Vámi studovaných metaloproteáz ADAM10, ADAM17 a MMP-19?
4. Který z Vašich výsledků považujete za nejslibnější z hlediska potenciálního terapeutického využití?

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky
1. lékařská fakulta
Univerzita Karlova
Kateřinská 32
12108 Praha 2
Česká republika



Závěrem konstatuji, že autorka vytčené cíle splnila, zvládla řadu základních i pokročilých laboratorních metod, prokázala, že je schopna prezentovat a publikovat výsledky své vědecké práce na odpovídající odborné úrovni. Dizertační práce je psána srozumitelně a pečlivě a prezentuje značné množství originálních výsledků s potenciálním terapeutickým využitím. Autorka prokázala předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu Ph.D. za jménem.

V Praze, dne 13. srpna 2020

doc. MUDr. Lucie Muchová, Ph.D.
*Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
Na Bojišti 3
Praha 2, 121 08
tel.: +420 224 964 199
email: lucie.muchova@lf1.cuni.cz*