

Posudek disertační práce MUDr. Martina Leníčka – Význam biosyntetické a katabolické dráhy cholesterolu u nádorových a zánětlivých onemocnění

Disertační práce MUDr. Martina Leníčka má celkem 44 stran vlastního textu včetně citací. Součástí je navíc celkem 6 publikovaných článků. Celkově zahrnují publikační výstupy, které jsou podkladem disertace, 6 prací, u třech z nich je MUDr. Leníček prvním autorem. IF časopisů i počet publikací jistě několikanásobně převyšuje průměr disertačních prací na naší fakultě a svědčí pro kvalitní vědeckou práci předkladatele.

Práce se zabývá nepochybně zajímavým a velmi aktuálním tématem významu biosyntetické a katabolické dráhy cholesterolu u nádorových a zánětlivých onemocnění. Konkrétně bylo definováno několik cílů práce:

1. porovnat protinádorové účinky jednotlivých statinů in vitro i in vivo
2. zavést a zvalidovat metodu na stanovení CR jako markeru aktivity CYP2A1, což by umožnilo kvantifikovat stupeň syntézy a malabsorbce žlučových kyselin
3. studovat hladiny FGF-19 jako potenciálního markeru malabsorbce žl. kyselin
4. studie polymorfizmů promotoru CYP7A1 ve vztahu k syntéze žlučových kyselin u pacientů po ileální resekci
5. studie regulace diurnální variace aktivity cholesterol-7alfa-hydrolázy
6. studovat roli FGF-19 v regulaci metabolických procesů u pacientů s NAFLD

Práce je celkově napsána pečlivě s minimem překlepů a anglicizmů. Úvod je napsán velmi přehledně a přiměřeně stručnou formou, nepochybně svědčí o výborné orientaci autora ve studované problematice.

Cíle jsou definovány poměrně jasně, co poněkud postrádám jsou hypotézy. Pro čtenáře disertace by bylo jistě přínosnější, pokud by si v sekci Cíle mohl přečíst i s jakou hypotézou byly studie prováděny. Práci je snad také možné vytknout poněkud široké rozkročení, přičemž ne všechna témata spolu přímo souvisí. Toto však nemusí být nutně na závadu a chápu, že předkladateli bylo líto některé kvalitní práce v rámci disertace nepředložit. Diskuse i Souhrn jsou napsány velmi přehledně a jasně a opět dokládají schopnost disertanta kvalitně analyzovat své vědecké poznatky v kontextu celosvětového písemnictví.

K práci mám následující připomínky a dotazy:


1. Spíše úsměvná připomínka – laboratorní krysa je ve skutečnosti laboratorní potkan, krysy jsou živočichové volně žijící a obvykle se nepoužívají na vědecký výzkum
2. Ani z výsledků této dizertace není zcela jasné, který statin má největší předpoklady protinádorového působení. Toto je velmi klinicky relevantní, protože například u diabetiků 2. typu je riziko nádorů pankreatu zvýšeno a bylo by tedy dobré vědět, zda nějaký statin toto riziko snižuje. Je možné na základě autorových výsledků a další literatury k tomuto tématu označit konkrétní nejúčinnější statin?
3. Autor uvádí, že až 1/3 případů dráždivého tračníku je způsobena malabsorbí žlučových kyselin. Proč je tedy tato malabsorbce tak častá a co je její příčinou pokud pacienti nemají ani zánětlivé postižení střeva ani nejsou po jeho resekci?

4. Jaký byl přesně podíl předkladatele na práci se zahraničními spolupracovníky FGF-19 u NAFLD?

Celkové hodnocení:

Jde o zajímavou práci zabývající se důležitou problematikou s potenciální klinickou využitelností. Výsledky jsou nepochybně podloženy velkým množstvím práce, byly použity kvalitní a moderní metody, Úvod i další části práce dokazují dobrou orientaci autora v uvedené problematice. K práci nemám žádné zásadnější výhrady. Jde o výbornou disertaci ze špičkového klinického a vědeckého pracoviště navíc podloženou vskutku nadstandardním množstvím kvalitních publikací. Celkově práce jednoznačně splňuje všechny zákonné podmínky a doporučuji na jejím podkladě po úspěšné obhajobě udělení titulu PhD.

V Praze 9.1.2011.


Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.