

Oponentský posudek habilitační práce

Nealkoholová steatóza: Mechanismy vzniku a možnosti terapie

Autor: RNDr. Monika Cahová, Ph.D.

Pracoviště: Ústav biochemie a mikrobiologie, Fakulta potravinářské a biochemické technologie, VŠCHT v Praze

Předložená habilitační práce je rozdělena do celkem 9 kapitol, obsahově lze práci rozdělit na dvě části: První, která je psána na celkem 60 stranách, představuje koncentrovaný a shrnující popis celé problematiky NAFLD a především souhrn mnohaleté výzkumné experimentální práce autorky. Druhá část (kapitola 9 Přílohy) je pak tvořena celkem 14 přetisky nejdůležitější autorčiných publikací. Všechny tyto publikace přestavují podrobnou prezentaci použitých výzkumných metod, především jejich výsledků, a korespondují s první částí.

První kapitola práce s názvem „Úvod“ se věnuje přehledně mechanismům rozvoje nealkoholové choroby jater (NAFLD). Podrobně popisuje metabolismus lipidů v jaterní buňce, věnuje se genetice NAFLD, popisuje epigenetické vlivy spojené s rozvojem NAFLD. Pozornost věnuje autorka rovněž modelům NAFLD.

Druhá kapitola definuje cíle výzkumné práce autorky, která je následně rozdělena na několik okružů korespondujících s jednotlivými tématy jejího mnohaletého výzkumu. Značná pozornost je věnována možnostem farmakologického ovlivnění rozvoje NAFLD. Problém byl studován jak *in vitro*, tak *in vivo* na zvířecím modelu. Hlavní pozornost je v této části věnována vlivu metforminu a L-karnitinu. Z pohledu klinické medicíny je tato část nejdůležitější, protože o použití metforminu u NAFLD se v humánní medicíně diskutuje velmi dlouho. Přesnější poznání jeho mechanismu účinku a vlivu na metabolismus lipidů v jaterní buňce je podmínkou nalezení jeho optimální pozice v souboru všech potenciálních léčiv NAFLD. L-karnitin je látkou, která splňuje teoretické předpoklady pozitivního vlivu na NAFLD, ale znalosti o jeho mechanismu účinku u NAFLD jsou stále minimální.

Poslední kapitola práce se věnuje dvěma velmi speciálními situacím spojeným s NAFLD, a to sice NAFLD jaterního štěpu a NAFLD asociované s parenterální nutricí. Tato část obsahuje kromě klinické části i část experimentální. Klinická část výzkumu byla prováděna ve spolupráci autorky s Transplantačním centrem IKEM. V experimentu byla věnována pozornost mechanismům rozvoje NAFLD a možnému pozitivnímu vlivu ω -3 mastných kyselin. Získané poznatky byly poté využity při klinickém sledování rozvoje NAFLD v jaterních biopsiích pacientů po transplantaci jater.

Celá práce je po formální stránce velmi dobře zpracována. Je strukturovaná, jednotlivé části mají logické členění. Mé pozornosti neunikl fakt, že v celé práci je minimum překlepů, ale také anglikanismů či jiných prohrěšku proti spisovné češtině. V dnešní době se jedná téměř o unikát.

Výzkumná práce na všech třech okruzích problémů je doložena řadou publikací v prestižních časopisech několika oborů, včetně klinické medicíny. O metodické kvalitě a excelentní prezentaci výsledků proto není třeba diskutovat. Součástí každé publikace je přirozeně diskuze, kterou osobně považuji za jednu z nejdůležitějších částí každé odborné práce. Po jejich přečtení je jasné, že autorka

je v problematice velmi dobře orientována. Je schopna dávat výsledky své práce do celkového kontextu konkrétního problému, do stavu znalostí publikovaných ve světové literatuře.

Za zdůraznění dle mého názoru stojí ta skutečnost, že autorka byla schopna graficky i textově shrnout celou mnohaletou práci do relativně krátkého, uceleného celku (tj. do první části habilitační práce), který je velmi dobře srozumitelný i při prvním čtení. Jednotlivé etapy výzkumu jsou prezentovány v logickém, na sebe navazujícím řetězci, takže lze velmi dobře sledovat autorčin myšlenkový vývoj, pochopení dílčích problémů a celkový pohled na věc. Samozřejmostí je přitom reakce na nové vlastní či literární poznatky. Podle mého názoru právě tato skutečnost ukazuje na to, že autorka je schopna velmi dobře aktualizovat a v dobrém slova smyslu „přizpůsobovat“ metody i cíle své práce nejnovějšímu vývoji dané problematiky. Tato schopnost vnímat vše nové a schopnost srozumitelně předávat své poznatky a zkušenosti dalším – kolegům a studentům, je z pohledu habilitace, jako vědecko - pedagogické hodnosti, možná tím nejdůležitějším.

Autorce si dovoluji položit následující dotazy:

1. Velmi podrobně jste studovala mechanismus účinku a pozitivního efektu metforminu na NAFLD. V klinické medicíně nicméně metformin k léčbě NAFLD dosud schválen nebyl. Oporou pro toto rozhodnutí byly negativní výsledky několika klinických studií z minulých let, kdy se nepodařilo prokázat pozitivní efekt metforminu především na vývoj jaterní fibrózy při NAFLD. Vidíte pro tento fakt ve výsledcích svého výzkumu nějaký možný důvod? V čem je podle Vás slabé místo metforminu?
2. Oblastí vašeho podrobného zkoumání byla i úloha oxidačního stresu při NAFLD/NASH. Vaše výsledky ukázaly, že L-karnitin je účinnou látkou, která oxidativní stres snižuje. Jednou z důležitých drah reagujících na oxidační stres je metabolismus hemu. Máte nějaké údaje, ať už vlastní výsledky, nebo literární, které by svědčily pro pozitivní roli L-karnitinu i na tuto metabolickou dráhu?
3. Americká asociace pro studium jaterních chorob jako jediný léčebný postup při NAFLD/NASH doporučuje podání vitamínu E jako známého potentního antioxidantu. Z pohledu Vašeho výzkumu, vidíte nějaký přínos vitamínu E například v kombinaci s ω -3 polynenasycenými mastnými kyselinami u NAFLD/NASH?

Závěrem s potěšením konstatuji, že předložená práce RNDr. Moniky Cahové, Ph.D. splňuje veškeré parametry habilitační práce, a proto doporučuji habilitační komisi a vědecké radě práci v předložené podobě přijmout a na jejím základě udělit kandidátce vědecko-pedagogický titul docenta.

V Praze dne 20. ledna 2022

Prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.