

Věc: Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Silvie Bloudíčkové na téma: „Mechanismy podléhající se na progresi a rozvoji komplikací chronických nefropatií“.

Oponent: Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha.

Význam disertační práce spočívá především v řešení vybraných aspektů klinicky významné problematiky progresu a rozvoje komplikací chronických nefropatií. Samotná práce je rozdělena na dvě části - na část patofyziologickou a na část genetickou. Doktorandka v **úvodní části** práce rozebrala různé aspekty chronického selhání ledvin (CHSL). Zvláštní pozornost věnovala následujícím okruhům: * klinickým projevům a komplikacím CHSL (zvl. tzv. MIA syndromu), * patofyziologickým mechanismům rozvoje a progresu CHSL (se zaměřením na adaptivní a fibrotické změny a na mediátory progresu chronických nefropatií imunitní i ne-imunitní povahy), * experimentálními modely chronických nefropatií, Genetickým determinantám rozvoje CHSL, * terapeutickým možnostem zpomalení progresu CHSL a konečně * přehledu používaných imunosupresiv. V této úvodní části, která je pojednána velmi podrobně a obsírně (obsahuje celkem 54 stran), je podán přehled východisek, na kterých byla založena doktorandská práce. **Cíle** disertační práce jsou uvedeny stručně (s. 63-64), s tím, že jsou vysvětleny důvody volby dvou oblastí progresu nefropatií do CHSL a odlišný metodický přístup – jednak sledování důsledků ischemicko-reperfúzního infarktu a jejich ovlivnění imunosupresivní léčbou a dále sledování genetických dispozic k MIA syndromu. Výsledky práce jsou rozvedeny v kapitole **Výzkumná práce** (s. 65 – 80).

V části vztahující se k patofyziologickým aspektům progresu chronických nefropatií do CHSL byly na experimentálním modelu akcelerované nefropatie studovány změny v imunitním systému při rozvoji ischemicko-reperfúzního poškození navozeného akcelerovanou hypertenzí a modulace těchto změn imunosupresivními látkami. Jako model byl použit transgenní hypertenzní potkan (TGR-transgenic hypertensive rat), který splňuje podmínky angiotensin II- dependentní hypertenze. Z imunosupresivních látek byl podáván inhibitor inozinmonofosfátdehydrogenázy – mykofenolát mofetil (MMF), a inhibitor dihydroorotátdehydrogenázy – leflunomid (FK 778). Ze série experimentů vyplynulo, že v uvedeném modelu MMF významně snižuje proteinurii, glomerulosklerózu a leukocytární infiltraci. Tento účinek je závislý na dávce. Představuje protektivní faktor na progresi akcelerované nefropatie. Experimentálně bylo také potvrzeno, že lymfocyty a makrofágy hrají důležitou roli v progresi chronických nefropatií. Na stejném zvířecím modelu byl po dobu 16 týdnů testován účinek FK 778. Bylo zjištěno, že tato látka významně ovlivňuje proteinurii i rozsah glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy. Účinek na zánětlivé projevy (s výjimkou CD5+ buněk) nebyl pozorován. Při vyšších dávkách FK 778 se uplatnila nefrotoxicita této látky.

V části vztahující se ke genetickým aspektům MIA syndromu byla provedena analýza možných genetických faktorů uplatňujících se při vývoji tzv. MIA syndromu u hemodialyzovaných pacientů. Do studie bylo zařazeno 1014 hemodialyzovaných pacientů z 27 hemodialyzačních středisek, u kterých byly získány klinické a laboratorní údaje pomocí elektronického dostavníku. Od těchto pacientů byly poskytnuty vzorky krve a vytvořena genová banka. Analyzované polymorfismy genů pro ghrelin, LPB, HFE, IL-6 a MTHFR u hemodialyzovaných pacientů byly porovnány s výsledky u kontrolní populace zdravých osob (tzv. studie MONICA). Definitivnější výsledky se týkají především genu pro ghrelin. Z dosud provedené analýzy vyplynulo, že zastoupení polymorfismů 2 genů pro ghrelin (Gln/Gln a Leu/leu) se významně nelišilo mezi oběma soubory. Některé předběžné výsledky naznačují, že alely kódující arginin, resp. methionin, jsou spojeny s významně nižší triglyceridemií,

alela pro arginin navíc i s nižší cholesterolemíí a vyšší albuminemií. Lze tak předpokládat možný „projektivní“ účinek tohoto genového pozadí na udržení příznivého nutričního stavu a lipidového spektra nemocných s CHSL. V části **diskuse** (s. 89 – 96) jsou podrobně rozebrány výsledky obou částí disertační práce zvláště v kontextu s některými odlišnými výsledky, které publikovali jiní autoři (např. v části vztahující se k některým polymorfismům pro ghrelin). Dalšími částmi disertační práce jsou **závěry** (s. 89), **použitá literatura** (s. 98 – 108), **přehled publikovaných prací** (s. 109 – 110) a **přílohy**.

Za nejpodstatnější výsledek považují výstupy vztahující se patogenetickým aspektům progresu chronických nefropatií. Ty jsou originální z hlediska použité metodiky a cenné svými výsledky, potvrzujícími význam imunitních dějů v progresi renální insuficience i možnost jejich potlačení vybranými imunosupresivními látkami (MMF, FK 778). Mají svou platnost i pro klinickou aplikaci v péči o nemocné s chronickými nefropatiemi. V části „genetické“ jsou předloženy sice jen vybrané výsledky širšího souboru prací – konkrétně některých polymorfismů pro ghrelin, nicméně i tyto výsledky jsou zajímavé především z důvodu použitého poměrně rozsáhlého souboru nemocných léčených hemodialýzou a značného množství laboratorních a klinických parametrů daných do souvislosti s genovými faktory. Některé z předložených výsledků bude možno patrně využít v klinické praxi pro určitou predikci protektivních faktorů uplatňujících se při vývoji klinických komplikací CHSL.

Celkově lze zhodnotit, že cíle studie byly kladeny dostatečně jasně a srozumitelně, otázky formulované cílové okruhy byly řešeny s přiměřenou metodikou a bylo dosaženo výsledků, jejichž interpretace poskytuje dostatečnou odpověď na kladené otázky. Lze předpokládat, že po vyhodnocení všech analyzovaných genů u souboru nemocných s MIA syndromem bude získána úplnější informace o genovém pozadí MIA syndromu a možnostech jeho prevence.

Z hlediska systematického členění jednotlivých oddílů vlastní práce (úvod, cíle, výzkumná práce, diskuse) je snad poněkud nadměrně rozvedena úvodní část. Doktorandka tuto skutečnost komentuje a vysvětluje v „předmluvě“ (s. 3), nicméně z hlediska určité větší proporcionality práce by bývalo možno některá fakta uvedená v úvodu uvést např. v části Výzkumná práce.

Z hlediska uspořádání se jedná o práci přehledně členěnou do kapitol, které zahrnují veškeré podstatné náležitosti disertační práce. Srozumitelně a v dostatečném rozsahu jsou popsány cíle práce, soubor a použité metodiky. Výsledky jsou v další části předmětem jednotlivých bodů diskuse. Závěry výstižně charakterizují řešenou problematiku a dosažené výsledky. Seznam citované literatury je dostatečně obsáhlý (152 citací) a zahrnuje použité prameny včetně recentních publikací z r. 2006. Jazyková úroveň je na velmi dobré úrovni a celkově se projevuje vysoká schopnost autora srozumitelně a systematicky popsat a dokumentovat jednotlivé části disertační práce. Velmi příznivý dojem z formální stránky nijak není snížen menším množstvím překlepů – např. na s. 87 uvedeno projektivně (správně protektivně).

Přehled publikační činnosti autora ve vztahu k tématu disertační práce odpovídá požadavkům na schopnost zveřejňovat výsledky odborné činnosti v českém a zahraničním tisku, včetně v časopisech s impact factor (celkově uvedeno 5 prací, z nichž ve 3 případech jako první autor).

Závěrem jednoznačně doporučuji předloženou disertační práci k obhajobě, s tím, že v případě úspěšné obhajoby bude udělen akademický titul doktor (ve zkratce Ph.D.).

V Praze, dne 25.9.2007

Prof. MUDr. M. Merta, CSc
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha