



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

UNIVERZITA KARLOVA

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Uchazečka: Ing. et Mgr. Blanka Stibůrková, Ph.D.

Habilitační práce: PRIMÁRNÍ DYSURIKÉMIE:
SOUČASNÉ ZNALOSTI A NAŠE PŘÍSPĚVKY K VÝZKUMU MOLEKULÁRNÍ PATOGENEZE

Oponent: Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

Pracoviště: III. interní klinika, LF UP Olomouc

Předmětem habilitační práce je problematika výzkumu genetických příčin dysurikémie. Kolegyně Stibůrková se uvedenou problematikou dlouhodobě zabývá a na tomto poli publikovala řadu prioritních pozorování a nálezů. Jedná se o velmi aktuální téma, neboť výzkum lidského genomu v posledním desetiletí výrazným způsobem přispěl k pochopení mechanismu vzniku hyperurikémie či hypourikémie a objasnění patogenetických dějů vedoucích ke klinickým manifestacím těchto poruch.

Text je koncipován jako komentovaný soubor patnácti publikací k tématu habilitační práce. Komentář obsahuje 12 obrazů, přiložené publikace pak řadu grafů, tabelárně řazených výsledků a grafických znázornění. Text je doprovázen 116 citacemi, všechny zařazené publikace mají pak samostatný seznam literatury.

V teoretickém úvodu se věnuje popisu metabolismu kyseliny močové u lidí, definuje dysurikémii, zabývá se transportními mechanismy kyseliny močové a jejich genetickým pozadím. Shrnuje současné poznatky o genetických poruchách endogenní produkce a exkrece kyseliny močové, které mohou vést k hypo- či hyperurikémii.



Cíle práce jsou zaměřeny na výzkum primárních poruch produkce či exkrece kyseliny močové prostřednictvím identifikace genetického pozadí primární dysurikémie včetně funkční charakterizace dopadů nalezených alelických variant, u nichž také hodnotí vztah k nástupu a aktivitě onemocnění dnou. Praktickým cílem je pak zavedení získaných poznatků do praxe při diagnostice uvedených poruch.

Shrnutí nejdůležitější výsledky práce:

Hypourikémie:

- A) Identifikace nové kauzální varianty pro xantinurii I a II, včetně podrobných biochemických analýz a stanovení enzymologických aktivit a vytvoření diagnostického algoritmu pro odlišení obou variant
- B) Popis klinické souvislosti thiopurin-indukované toxicity a vzácné xantinurie typu II způsobené variantou v molybden kofaktor sulfuráze
- C) Identifikace nové kauzální genetické varianty proteinů URAT1 pro renální hypourikémii typu 1 a 2 s provedením funkčních studií cytoplazmatické lokalizace variantních proteinů a jejich přenosové aktivity
- D) Návrh profylaxe akutního renálního selhání u renální hypourikémie pomocí inhibitoru xantin oxidázy

Hyperurikémie a dna:

- A) Identifikace nové kauzální varianty pro superaktivitu fosforibozylpyrofosfátsyntetázy (PRPS1)
- B) Nálezy vysoké variability a populační specifity ABCG2 transportéru v japonské a české kohortě pacientů se dnou
- C) Popis dysfunkčními variantami transportéru ABCG2 u pacientů s pediatrickým nástupem hyperurikémie a dny
- D) Prioritní popis genetických lokusů zjištěných v rámci celogenomových asociačních analýz asociovaných s hyperurikémií a dnou v rámci multicentrické mezinárodní spolupráce



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

Hodnocení: Habilitační práce Ing. et Mgr. Stibůrkové je zpracována velmi pečlivě. Je psána čtivým jazykem, je přehledná a dobře srozumitelná. Velká pozornost je věnována studiu veškeré dostupné literatury, prameny jsou citovány přiměřeně a žádné důležité zdroje nejsou dle mého vědomí opomenuty.

Použité metody a postupy k dosažení stanovených cílů stejně jako statistické hodnocení výsledků práce jsou adekvátní a výsledky jsou přesvědčivé a kvalitní. Grafická a tabelární prezentace je bezchybná, jasná a srozumitelná. Autorka habilitační práce kriticky diskutuje získané poznatky a porovnává je s ostatními zdroji. Ze získaných výsledků je schopna formulovat obecné závěry, které pak vedou ke konkrétním doporučením pro klinickou praxi. Publikovala řadu prací v impaktovaných periodících a stala se uznávanou odbornicí v dané problematice. Práce prokazuje schopnost adeptky uchopit širokou vědeckou problematiku, jasně ji vysvětlit, zmapovat současný stav její rozpracovanosti, naplánovat dílčí kroky k řešení sporných otázek, vést vědecký výzkum i následnou rozpravu, publikovat výsledky práce v časopisech s impaktem a zobecnit získané poznatky v tvorbě doporučení. To jsou všechno atributy hodnotné habilitační práce. Posun v současných znalostech genetických variant spojených s regulací hladiny kyseliny močové a s manifestací dny poukazuje na zásadní roli snížené exkrece kyseliny močové v patogenezi těchto stavů. Kandidátka se uvedené problematice věnuje skutečně do hloubky a v souboru prací, které jsou součástí její habilitační práce, publikovala řadu prioritních nálezů genetických variant transportérů KM a v následných funkčních studiích prokázala jejich místo v patogenezi hyperurikémie. Za velmi zajímavé považuji také její práce věnující se opačnému pólu genetických poruch vedoucích k hypourikémii a ke klinickým projevům, které se s ní asociují. Ing. et Mgr. Stibůrková je aktivní vědkyní i v mezinárodním kontextu, spolupracuje na řadě nadnárodních projektů, což dokazují mimo jiné její spoluautorství vysoce renomovaných mezinárodních projektů. O její vysoké vědecké kvalifikaci a kompetenci nemůže být žádných pochyb. Původní, všechny literární odkazy jsou správně citovány. Nemám k práci žádné faktické ani podstatné formální výhrady. Z pohledu čtenáře bych přivítal seznam zkratk, který by ulehčil orientaci v textu, z pohledu recenzenta seznam obrázků a schémat.

Dotazy:

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., přednosta 3. interní kliniky - NRE
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6 | 779 00 Olomouc | T: 588 443 384
marcela.janu@upol.cz | marcela.janu@fnol.cz | www.lf.upol.cz

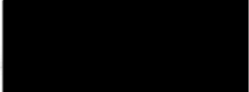


Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



- A) Jak dokazuje habilitantka ve své práci, valná většina geneticky podmíněných hyperurikémií a časných manifestací dny je způsobena sníženou exkrecí KM v důsledku existence hypofunkčních variant ledvinných transportérů. Logicky to podporuje roli urikosurik v jejich léčbě. Lze použít genetickou analýzu jako určité vodítko při volbě optimální formy farmakologické intervence u hyperurikémie, potažmo u dny?
- B) Z práce vyplývá klíčová role ABCG2 transportéru v patogenezi hyperurikémie. Jakým směrem se bude ubírat jeho další výzkum?

Závěr: Habilitační práce Ing. et Mgr. Blanky Stibůrkové, Ph.D. obsahuje řadu poznatků, které obohacují pohled na danou problematiku. Autorka přispívá tvůrčím způsobem k poznatkům ve zpracované oblasti výzkumu. Práce prokazuje její vynikající teoretické znalosti zkoumané problematiky, díky kterým dokáže jasně formulovat cíle výzkumu a s použitím adekvátních metod a statistického zpracování na ně hledat odpovědi. Doporučuji jednoznačně přijmout tuto práci v předložené formě vědeckou radou a pro projednání a úspěšném absolvování oponentského řízení a splnění zákonných podmínek udělit titul docenta pro obor vnitřního lékařství. Jedná se o originální dílo, což jednoznačně vyplývá z podkladu zpracovaných předsedou habilitační komise. Habilitační práce splňuje a v mnoha ohledech výrazně překračuje požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru.

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc. 

III. interní klinika FN a LF UP v Olomouci

I.P.Pavlova 6

772 00 Olomouc

horakp@fnol.cz

V Olomouci 22. listopadu 2020

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., přednosta 3. interní kliniky - NRE
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6 | 779 00 Olomouc | T: 588 443 384
marcela.janu@upol.cz | marcela.janu@fnol.cz | www.lf.upol.cz