

Posudek disertační práce

MUDr. Kamila Veselá

„Faktory ovlivňující metabolismus homocysteinu u vybraných nemocí s komplexní etiopatogenezi“

Práce je uvedena dobře zpracovaným literárním přehledem (22 stran) začínajícím stěžejní prací McCullyho popisující poprvé akceleraci aterogeneze u pacientů s homocysteinurií. Obsahuje také plný výčet všech českých prací dotýkajících se problematiky mírně zvýšené koncentrace homocysteinu publikovaných v posledních letech. Literární přehled ale neobsahuje některé prioritní práce ze 70. let, které našly vztah mezi kardiovaskulárními onemocněními a mírně zvýšenou koncentrací homocysteinu (např. Szostak z Institute of Nutrition – Warsaw).

Po formulaci cílů disertační práce jsou výsledky a diskuse shrnuty ve 3. kapitole. Prostudování této kapitoly je poněkud komplikováno tím, že výsledkové tabulky k podkapitole 3.1. jsou zařazeny až o 70 stran později na konci práce až po přiložených publikacích. Navíc v souhrnném textu jsou diskutovány výsledky, které v tabulkové části zcela chybí. Výsledky práce jsou velmi přínosné. Jsou mimořádně dobrým zdrojem informací o distribuci hodnot koncentrací homocysteinu v české populaci, a to jak hodnot nalaženo, tak koncentrací aminothiolu po methioninové zátěži. Při porovnání pacientů s prokázanou koronární nemocí a příslušnou kontrolní skupinou kandidátka prokázala mírně protektivní vliv inzerce v poloze 844 u cysterol- β -syntézy. Na druhé straně nenalezla asociaci v polymorfismu C-T v poloze 677 u methyilentetrahydrofosfát reduktázy. Při metaanalýze ve spolupráci se zahraničním pracovištěm byl ale negativní vliv T/T genotypu prokázán. To je také v soulase s většinou literárních údajů.

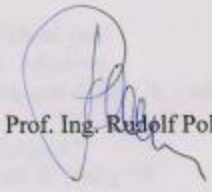
V další části kapitoly - 3.1.3 - pak kandidátka popisuje výsledky ovlivnění mírně zvýšené koncentrace homocysteinu podáváním multivitaminového preparátu s kyselinou listovou a vitamíny B6 a B12. Vlastní výsledky této intervence ale nejsou v tabulkové příloze, ani v přiložených publikacích uvedeny. V diskusi k této kapitole jsou pak správně citovány výsledky dvou rozsáhlých studií publikovaných zcela nedávno, které pozitivní vliv snižující koncentraci homocysteinu prokázaly, ale ani v jednom případě neovlivnily výskyt klinických komplikací aterosklerózy.

Poslední část práce shrnuje výsledky měření plazmatických koncentrací aminothiolů v průběhu těhotenství a zejména analýzu možného genetických faktorů u defektu neurální trubice ve vztahu k výskytu rozštěpu obličeje. Autorka zjistila vyšší výskyt rozštěpu obličeje v rodinách s defektem neurální trubice. Analýza 9 sledovaných kandidátních genů z oblasti metabolismu folátů ale žádný vztah ke sledovaným fenotypům nezjistila.

Vedle drobných připomínek nemohu ale souhlasit s autorčinou interpretací výsledků recentních negativních nálezů ovlivnění homocysteinémie na výskyt kardiovaskulárních nemocí. Tyto nálezy v zásadě zpochybňují přímé riziko mírně zvýšené koncentrace homocysteinu v rozvoji aterogeneze. Zvýšená koncentrace homocysteinu splňuje jedno kritérium pro prokázání tohoto rizika a to asociaci s vlastním onemocněním. Nesplňuje ale druhý požadavek, tj. kauzalitu vztahu mezi změnou koncentrace homocysteinu a rizikem kardiovaskulárních nemocí. Právě v minulém roce publikované rozsáhlé slepé studie ovlivňující pozitivně u více než 9 000 sledovaných osob koncentraci homocysteinu vůbec neprokázaly snížený výskyt klinických komplikací aterosklerózy.

Má námitka ale nemění nic na mém přesvědčení, že kandidátka splnila všechny požadavky kladné na disertační práci, prokázala schopnost samostatné práce, zavedla u nás methioninový zátěžový test a zvládla paletu molekulárně-genetických analýz. Prioritní výsledky jsou publikovány v časopisech s slušným IF. Doporučuji proto, aby dr. Veselý byl udělen titul PhD.

Praha, 11. července 2007



Prof. Ing. Rudolf Poledne, CSc.