

Posudek na dizertační práci

Název: *Vliv exprese a polymorfizmu prozánětlivých genů na osud transplantované ledviny*

Autorka: Ing. Petra Hřibová

Téma disertační práce je velmi aktuální, problematika imunologických faktorů mimo rámec HLA kompatibility je v současné transplantační medicíně intenzivně studována. Předložená práce je pojata jako soubor publikací, má 69 stran a zahrnuje 4 kvalitní články otištěné v renomovaných mezinárodních časopisech. U tří otištěných článků je Ing. Hřibová první autorkou. V úvodní části autorka vymezuje základní principy imunitní reakce proti štěpu a popisuje změny v parenchymu související s akutní či chronickou rejekcí transplantované ledviny v souladu s recentní revizí Banffské klasifikace. Dále je zmíněna úloha některých cytokinů v rejekčních mechanismech, zmíněny jsou zejména $TGF\beta$, $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, IL-6 a IL-10, z chemokinů je zdůrazněna zejména role MCP-1 a RANTES.

Výsledky vlastní práce jsou obsaženy v příložených publikacích. Studie hodnotící expresi mRNA pro $TGF\beta$ v biopsiích transplantovaných ledvin ukázala indukci tohoto cytokinu u pacientů s akutní rejekcí i u osob s chronickou nefropatií alotransplantátu a podpořila hypotézu, že tento cytokin má klíčovou úlohu u chronické dysfunkce štěpu.

Další práce studovala intrarenální expresi genů pro cytokiny a chemokiny s ohledem na prognózu transplantované ledviny. U pacientů s chronickou nefropatií alotransplantátu byla zjištěna zvýšená exprese mRNA pro IL-10, $TGF\beta$ 1, IL-6, MCP a RANTES oproti kontrolním vzorkům. Pozitivní korelace byla nalezena mezi proteinurií a mRNA pro IL-6, IL-10, $TNF\alpha$ a MCP-1. Výsledky ukázaly, že pro prognózu štěpu je zásadní zejména lokální indukce $TGF\beta$ 1 a MCP-1.

Následující studie využívající obdobné skupiny pacientů zjistila navíc rozdíly v expresi mRNA pro $TNF\alpha$ mezi alotransplantáty s akutní rejekcí oproti opožděné funkci štěpu. Zvýšená exprese mRNA pro $TGF\beta$ byla detekována také při cyklosporinové cytotoxicitě.

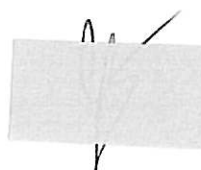
Důležitá data byla získána také ve studii zaměřené na význam genetických faktorů při transplantaci ledvin. Na rozsáhlém souboru pacientů bylo v kontrastu

s některými dříve publikovanými pracemi prokázáno, že jednotlivé polymorfismy vybraných cytokinů, chemokinů a chemokinových receptorů (testováno 10 genových polymorfismů) nemají rozhodující vliv na prognózu transplantovaného ledvinného štěpu. V diskusi a závěru jsou publikované výsledky shrnuty a přirozenou formou zasazeny do kontextu současné literatury.

Ke kvalitní dizertační práci nemám zásadní připomínky, dovoluji si jen několik dotazů:

1. Ve studii byla sledována indukce mRNA pro řadu cytokinů v homogenizovaných vzorcích biopsované ledviny. Existují také práce sledující obdobné parametry *in situ*? Podílí se tvorbě těchto cytokinů převážně buňky parenchymu nebo infiltrující leukocyty?
2. Je známo jaký je vztah cytokinového spektra k tzv. epitelo-mesenchymální přeměně (epithelial-mesenchymal transition, EMT)? Mohou se tyto mechanismy uplatnit u transplantací ledvin?

Závěr: Z výše uvedeného posudku vyplývá, že předložená dizertační práce je kvalitní po obsahové i formální stránce, splnila stanovené cíle a svými výsledky přinesla nové poznatky. Autorka osvědčila, že má hluboké znalosti v oboru, je schopna samostatně vědecky pracovat a ovládá metody k úspěšnému pokračování ve své vědecké činnosti. Dizertační práce splňuje požadavky stanovené dle § 47 zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb., a proto doporučuji by byl Ing. Petře Hřibové udělen titul Ph.D.



V Praze 21.12.2007

Doc. MUDr. Ilja Stříž, CSc.

přednosta Pracoviště klinické a transplantační imunologie

Institut Klinické a Experimentální Medicíny

Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4