

# Oponentský posudek disertační práce

Disertační práce **ing. Petra Vyleťala „Molecular basis of Hereditary Hyperuricaemic Nephropathies“** je zaměřena na problematiku molekulární genetiky hereditárních hyperurikemických nefropatií - familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie a medulární cystické choroby ledvin (FJHN/MCKD).

Práce je napsána formou souboru komentářů k publikovaným pracím. Výsledky prezentované v disertaci byly publikovány ve 4 článcích v odborných časopisech s impakt faktorem. Součástí práce je rukopis páté práce připravený k odeslání do tisku. Ing. Vyleťal je prvním autorem dvou prací publikovaných v časopise s impakt faktorem. K disertaci je dále přiložen seznam posterových prezentací a přednášek na mezinárodních (5x) a národních (2x) odborných konferencích.

Disertace je rozčleněna do pěti hlavních částí. Ve všeobecném úvodu do problematiky podává autor stručný přehled základních informací o studovaných nosologických jednotkách a o historickém vývoji jejich klasifikace. Kapitola 2 definuje cíle disertace. Kapitola 3 je členěna do 6 oddílů sestávajících vždy z úvodu, popisu specifických metod, výsledků a diskuse. Oddíly 3.1 až 3.5 rozšiřují a doplňují publikované práce a přiložený nepublikovaný rukopis. Oddíl 3.6 podrobně popisuje nepublikované výsledky. Závěry jsou shrnuty v kapitole 4, všeobecná metodika je popsána v páté kapitole na konci disertace.

V oddílu 3.1 a v práci č.1 popisuje autor identifikaci lokusu 16q11.2 jako kandidátního lokusu pro medulární cystickou chorobu ledvin. Oddíl 3.2 a práce č. 2 jsou věnovány mutační analýze genu *UMOD*, identifikovaného v lokusu 16q11.2 jinou skupinou, a funkční charakteristice mutovaných forem proteinu. Oddíl 3.3 a práce č.3 ukazují, že deficit sekrece uromodulinu do moče může provázet i neléčenou Fabryho chorobu. V oddílu 3.4 a v práci 4 je popsána identifikace lokusu 1q41 jakožto třetího kandidátního lokusu pro FJHN/MCKD. V oddílu 3.5 a v přiloženém dosud nepublikovaném rukopisu je popsána identifikace mutace v sekvenci genu pro preprorenin kódující signální sekvenci proteinu. Další část této studie je věnována molekulární patogenezi choroby vyvolané touto mutací. V oddílu 3.6 popisuje autor nepublikované výsledky studia interakce uromodulinu s jinými buněčnými proteiny.



Stěžejním přínosem práce je identifikace dvou kandidátních lokusů odpovědných za FJHN/MCKD a nález kandidátního genu pro specifickou formu této nemoci v lokusu 1q41. Druhým významným poznatkem je skutečnost, že snížené vylučování uromodulinu do moče je společným rysem několika geneticky podmíněných chorob, a to i takových, u kterých je gen pro uromodulin intaktní. Třetím přínosem disertace je rozponání úlohy defektu v signální sekvenci genu *REN* kódujícího preprorenin v molekulární patogeneze FJHN/MCKD. Praktickým výstupem disertace je zavedení biochemických a molekulárně genetických diagnostických postupů.

Práce je napsána srozumitelnou formou v téměř bezchybné angličtině. Zvláštní pozornost zasluhuje detailní popis široké škály použitých metod. Velká péče je věnována interpretaci vlastních výsledků na pozadí historického vývoje poznatků ve světě. Rozsah (244 citací) i obsah citované literatury dokumentuje výbornou orientaci autora v problematice, přispívá ke srozumitelnosti textu a umožňuje kritické zhodnocení výsledků vlastní vědecké práce autora v kontextu světového písemnictví.

K disertaci mám pouze následující drobné připomínky:

K obsahové stránce:

1. na str. 2 je chybně uveden vzorec pro frakční exkreci urátů
2. na str. 15 dole není jasné, zda měření bylo prováděno při jedné či dvou vlnových délkách

K formální stránce:

1. Disertace je napsána formou komentovaného souboru publikovaných prací, jejich plné znění však není k disertaci přiloženo.
2. Při citování prací uvedením prvního autora zařazuje autor disertace odkazy na citace na konec věty či dokonce až na konec některé z dalších vět. Takový způsob odkazování je sice možný, avšak ztěžuje orientaci čtenáře v textu.
3. Stať o uromodulinu na str. 11-14 na konci diskuse k odd. 3.1 je spíše úvodem k oddílům 3.2 a 3.3 než diskusí výsledků oddílu 3.1.
4. Přehled specifických metod v oddílu 3.5 je neúplný. Chybějící metody jsou však dostatečně podrobně popsány v přiloženém rukopisu (oddíl 9.2).
5. V disertaci není specifikován podíl práce doktoranda na spoluautorských publikacích.

Z předložené disertace a z příloh je však zřejmé, že autor se dobře orientuje ve své výzkumné problematice, ovládá neobyčejně širokou škálu technik biochemie, imunochemie, molekulární biologie a molekulární genetiky a je schopen prezentovat a publikovat výsledky své vědecké práce na vysoké odborné úrovni. Ing. Vyleťal svou prací významně přispěl k poznání molekulární podstaty familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie a medulární cystické choroby ledvin, k moderní etiologické klasifikaci těchto chorob a k vývoji nových laboratorních diagnostických postupů. Disertace prokazuje schopnost autora samostatně tvořivě vědecky pracovat. Udělení titulu „Ph.D.“ za jménem je v případě ing. Vyleťala plně odůvodněné.

Dotazy:

- 1) Jak je regulována exprese uromodulinu? Podílejí se na regulaci exprese uromodulinu proteiny renin-angiotensinového systému?
- 2) Byly technikou yeast two-hybrid system úspěšně studovány interakce jiných proteinů podobných uromodulinu co do obsahu cysteinu a stupně glykosylace?

V Praze dne 7.3.2009



Doc. MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc.  
Laboratoř exp. hepatologie PEM IKEM  
Víteňská 1958/9, 140 21 Praha 4 - Krč  
tel. 261362773, fax 241721666  
e-mail: [milan.jirsa@ikem.cz](mailto:milan.jirsa@ikem.cz)

a

Laboratoř hepatologie ÚKBLD 1.LFUK  
U nemocnice 2, 128 08 Praha 2,