

# Oponentský posudek disertační práce

Disertační práce Mgr. Martiny Kublové-Živné „Molecular basis of Familial Hyperuricemic 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 komentáře k publikovaným pracím. Výsledky prezentované v disertaci byly publikovány ve 4 článcích v odborných časopisech s impakt faktorem, jejichž plné znění je součástí disertace. Dále je přiložen rukopis páté práce, která je v recenzním řízení v časopise s impakt faktorem. Mgr. Živná je prvním autorem jedné práce publikované v časopise s impakt faktorem.

K disertaci je dále přiložen seznam posterových prezentací a přednášek na mezinárodních (9x) a národních (4x) odborných konferencích.

Disertace je rozčleněna do devíti hlavních kapitol. Úvodní kapitola není číslována, další kapitoly jsou číslovány jako 1.1 až 1.8. V první části úvodní nečíslované kapitoly je podán stručný přehled základních informací o studovaných nosologických jednotkách. Ve druhé části úvodní kapitoly jsou vytyčeny cíle disertace. Kapitoly 1.1 až 1.8 jsou napsány jako široce koncipovaný přehled současných poznatků o studované problematice, který se opírá o 110 citovaných prací a o pět prací, jejichž je Mgr. Živná autorkou či spoluautorkou. Vlastní publikované výsledky autorky jsou podány v kontextu světového písemnictví.

Stěžejním přínosem disertace je identifikace kandidátního lokusu odpovědného za FJHN 2. typu a následně rozpoznání úlohy defektů v signální sekvenci genu *REN* kódujícího preprorenin v molekulární patogeneze FJHN 2. typu. Význam těchto defektů je podpořen výsledky studia patogenity několika mutací nalezených v různých rodinách. 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. Praktickým výstupem disertace je zavedení biochemických a molekulárně genetických diagnostických postupů jakož i první popis léčby FJHN 2. typu fludrokortizonem.

Práce je napsána srozumitelnou formou v dobré angličtině s ojedinělými chybami a překlepy. Velká péče je věnována interpretaci vlastních výsledků na pozadí vývoje

poznatků ve světě. Rozsah i obsah citované literatury dokumentuje orientaci autorky v problematice, přispívá ke srozumitelnosti textu a umožňuje kritické zhodnocení výsledků vlastní vědecké práce autorky a jejích spolupracovníků v kontextu světového písemnictví.

K disertaci mám pouze následující drobné připomínky:

K obsahové stránce:

Na str. 11 je uvedeno, že maturovaný uromodulin obsahuje 48 molekul cysteinu, které mohou tvořit až 24 disulfidických můstků. Na obr. 3 na str. 12 je však bez dalšího vysvětlení vyznačeno pouze 8 intramolekulárních disulfidických můstků.

K formální stránce:

1. Vymezení cílů disertace by zasluhovalo samostatnou kapitolu
2. V disertaci není specifikován podíl práce doktoranda na spoluautorských publikacích
3. Práce obsahuje gramatické chyby a překlepy.

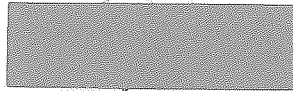
Z předložené disertace a z příloh je zřejmé, že autorka se výborně orientuje ve své výzkumné problematice, ovládá širokou škálu technik biochemie, imunochemie, molekulární biologie a molekulární genetiky a je schopna prezentovat a publikovat výsledky své vědecké práce na vysoké odborné úrovni. Mgr. Živná svou prací významně přispěla k poznání molekulární podstaty familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie, k moderní etiologické klasifikaci FJHN a k vývoji nových laboratorních postupů umožňujících diagnostikovat FJHN 2. typu. Disertace prokazuje schopnost autorky samostatně tvořivě vědecky pracovat. Udělení titulu „Ph.D.“ za jménem je v případě Mgr. Živné plně odůvodněné.

Dotazy:

- 1) Je snížení exprese či hromadění uromodulinu v ledvinných epiteliích podmíněno i ER stresem z jiných příčin než z důvodu mutace v genu *REN*?

2) Je možno pozorované snížení sekrece uromodulinu u FJHN2 vysvětlit i jiným mechanismem? Jakým?

V Praze dne 28.2.2010



Doc. MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc.

Laboratoř exp. hepatologie PEM IKEM

Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4 - Krč

tel. 261362773, fax 241721666

e-mail: milan.jirsa@ikem.cz

a

Laboratoř hepatologie ÚKBLD 1.LFUK

U nemocnice 2, 128 08 Praha 2