

Oponentský posudek disertační práce

Disertační práce ing. Ireny Brabcové „Molekulární markery ovlivňující přežití transplantované ledviny a progresi glomerulopatií“ je věnována aktuální problematice úlohy vybraných cytokinů, chemokinů a růstových faktorů v patogeneze chronické transplantační nefropatie a v progresi IgA nefropatie. Disertace je napsána formou komentovaného souboru čtyř prací publikovaných v recenzovaných odborných časopisech s impakt faktorem.

Ve třech publikacích, z nichž je ing. Brabcová dvakrát první autorkou, byla studována exprese mRNA genů pro TGF-beta1, MCP-1, RANTES, HGF, BMP-7, TNF-alfa, interleukin 6 a interleukin 10 v biotických vzorcích ledvin. Expresy studovaných genů byla korelována s glomerulární filtrací, proteinurií, histologickým nálezem, mírou a charakterem mononukleárního infiltrátu a s progresí renální dysfunkce. Přínosem těchto prací jsou nové poznatky, že: 1) pokročilá vaskulopatie, zvýšená exprese TGF-beta1 a infiltrace makrofágy je asociována s dvouletou progresí IgA nefropatie, 2) exprese TGF-beta1 a MCP-1 mRNA při chronické transplantační nefropatii předpovídá obdobně jako proteinurie vyšší riziko dysfunkce štěpu a jeho zkrácené přežití.

Ve čtvrté práci (ing. Brabcová uvedena na prvním místě) autoři v rozsáhlé studii splňující současná kritéria pro alelické asociační studie vyvrátili výsledky několika publikovaných prací „prokazujících“ asociaci vybraných polymorfismů s rizikem rejekce transplanované ledviny a podali formální rozbor metodických slabín těchto prací.

Komentář k publikacím sestává ze společného všeobecného úvodu, komentáře a diskuse k výsledkům jednotlivých publikací a společného závěru. Komentář je napsán čtivou a srozumitelnou formou. Rozsah (65 citací) i obsah literatury citované v komentáři dokumentuje dobrou orientaci autorky v problematice, přispívá ke srozumitelnosti textu a umožňuje zhodnocení výsledků práce v kontextu světového písemnictví.

Z formálního hlediska lze vytknout jen několik drobností:

- 1) Obecný závěr abstraktu disertace dostatečně neodráží závažnost nových zjištění
- 2) V disertaci na rozdíl od autoreferátu chybí samostatná kapitola „Cíle“.
- 3) V textu se vyskytují ojedinělé chyby a překlepy
- 4) Na str. 48 (příloha 3) jsou v důsledku tiskových chyb nečitelné části 6 citací

K disertaci je přiložen seznam 13 publikací, z toho 12 v recenzovaných časopisech s impakt faktorem a 1 v recenzovaném časopise bez impakt faktoru, jejichž je ing. Brabcová

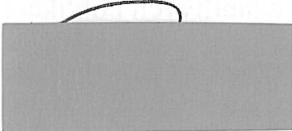
autorkou či spoluautorkou. Devět z těchto prací není součástí disertace. Dále je přiložen seznam 31 prezentací na zahraničních a 11 prezentací na domácích odborných konferencích.

Z předložené disertace i z příloh je zřejmé, že autorka se orientuje ve své výzkumné problematice, ovládá řadu technik molekulární genetiky a je schopná prezentovat i publikovat výsledky své vědecké práce na odpovídající odborné úrovni. Disertaci i celou dosavadní vědeckou činnost ing. Brabcové hodnotím jako významný příspěvek k pochopení molekulární patogeneze transplantační nefropatie a mechanismu progresu IgA nefropatie. Disertace prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

Dotazy:

- 1) Proč byl jako vnitřní standard zvolen gen pro hypoxantin guanin fosforybosltransferázu? Byly zkoušeny i jiné housekeeping geny? Pokud ano, s jakými výsledky?
- 2) Profibrogenní signalizace TGF-beta je zprostředkována TGF-beta receptory a modulována pseudoreceptorem BAMBI. Je tento pseudoreceptor v ledvinách exprimován? Pokud ano, v jakých buňkách?
- 3) Hypotéza předložená v práci č. 3 předpokládá, že primárním faktorem vedoucím k upregulaci cytokinů a chemokinů a následné infiltraci ledvin imunitními buňkami, které urychlí poškození štěpu, je proteinurie. Platí to i pro onemocnění ledvin provázená masivní proteinurií (např. lipidní nefrózu) či depozicí proteinu v ledvinách (např. u amyloidózy)?

V Praze dne 28.2.2011


Doc. MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc.