

POSUDEK

oponenta na disertační práci MUDr. Pavla Jindry: Imunopatologické a imunogenetické aspekty transplantací krvetvorných buněk a solidních orgánů.

V předmluvě autor zdůvodňuje výběr tématu: sledování diverzity KIR genotypů v souboru nepříbuzných jedinců s HLA genotypem jednoznačně komponovaným z 2 ancestrálních A8.1 haplotypů. Vzhledem k předpokladu, že na evoluci HLA genotypu a KIR genotypu se podílejí stejné faktory, dalo by se čekat, že diverzita genotypů a repertoár genů budou v obou případech podobné. Tuto pracovní hypotézu má práce potvrdit.

Cílem práce je tedy analýza diverzity KIR genotypů a repertoáru genů v uniformní populaci s definovaným HLA genotypem a jejich srovnání s neselektovanou populací v ČR a indoevropskou populací.

Teoretický úvod je relativně podrobný, což je vysvětlitelné složitostí problematiky – ze 44 stran práce je teorii věnováno 24 stran, tedy asi 55%.

Sledovaný soubor byl původně sestaven z 51 dobrovolných nepříbuzných jedinců, členů Českého národního registru dárců dřeně v Plzni, s fenotypem tvořeným dvěma ancestrálními haplotypy AH8.1. Předpokládaný homozygotní HLA fenotyp byl na uskladněné DNA dodatečně molekulárně-geneticky ověřen a po vyřazení 10 jedinců zbyl konečný soubor 41 osob, u kterých byla provedena genotypizace KIR genů.

Pro **KIR genotypizaci** byla použita metodika PCR-SSP s pomocí kitu norské výroby.

Výsledky: Autor nevytvořil vlastní kontrolní soubor z členů registru dárců dřeně. Podle českého literárního údaje z roku 2008 (soubor tvořený 125 osobami) se frekvence KIR genů a KIR genotypů v naší HLA uniformní populaci blížila jejich frekvenci u neselektované české populace. Podobně náš HLA definovaný soubor co do KIR frekvence korespondoval s publikovanými údaji HLA u neselektované indoevropské (kavkazoidní) populace (literární údaje z let 1997 a 2002). Tím je zodpovězena otázka uvedená v cíli práce: definovaný HLA genotyp významně neovlivnil diverzitu KIR systému. Je tedy pravděpodobný překvapivý závěr, že různá diverzita HLA genotypů neovlivňuje diverzitu KIR systému. Tento závěr **nepotvrzuje** uvedenou pracovní hypotézu.

Výsledky nepodporují hypotézu společné evoluce systémů HLA a KIR. Zdá se naopak, že na selekci genotypů KIR a HLA působí rozdílné evoluční faktory.

Transplantace krvetvorných buněk může být ovlivněna KIR repertoárem dárce ve vztahu k HLA fenotypu příjemce. V praxi je však počet HLA shodných dárců obvykle nízký, a proto výběr podle KIR nelze uplatnit.

Práci kromě popsané studie tvoří popisy nově zachycených alel HLA systému v laboratoři, kterou autor zakládal a dále souhrny publikací souvisejících s tématem disertační práce.

Práce je psána dobrou češtinou a přes velký počet speciálních odborných termínů je srozumitelná i pro neoborníka.

Práce je obsahem publikace Jindra P. et al.: Distribution of KIR genes in the population of unrelated individuals homozygous for ancestral haplotype AH8.1 (HLA-A1B8DR3). Tissue Antigens 2010 Sept; 76 (3):240-244.

Práce splnila vytýčené cíle, přinesla poznatek, který je prioritní, dosud nepublikovaný a **doporučuji** ji k obhajobě.

Otázky:

- 1) Popsaný HLA-KIR mechanismus se týká NK buněk. Může se uplatnit také u některých CD8 T buněk?
- 2) Je nějaký vztah mezi KIR a TOL-like receptory?

V Plzni dne 07.05.2011

Prof. MUDr. František Fakan, CSc.