

Oponentský posudek disertační práce

Disertant: Mgr. Libor Kolesár

Název práce: Clinical significance of cytokine gene polymorphism

Základní charakteristika:

Předkládaná anglicky psaná disertační práce je vedena jako komentovaný soubor sedmi původních prací publikovaných mezi roky 2006 a 2010 v časopisech s impakt faktorem. Všechny publikace se věnují polymorfismu genů pro cytokiny a jeho podílu na vnímavosti ke komplexním chorobám nebo úspěšnosti transplantační léčby. Ve všech pracích je Mgr. Kolesár uveden jako člen autorského kolektivu, z toho jedenkrát jako první autor a dvakrát jako druhý autor.

Podle studovaných klinických stavů je práce logicky členěna na tři základní oblasti: nejpodstatnější je část věnovaná genetické podmíněnosti intersticiálních plicních nemocí (zastoupena čtyřmi pracemi), jedna práce se věnovala vztahu mezi polymorfismem genu pro interleukin 18 a nástupem funkce transplantované ledviny, další publikace pak sledovala vztah mezi polymorfismy cytokinových genů a rizikem vzniku děložních myomů. Disertační práce je doplněna publikací, která přináší srovnání populačních frekvencí polymorfismů cytokinových genů ve vybraných populacích.

Obsah a členění:

V úvodní části jsou stručně představeny základní typy genových polymorfismů s důrazem na jednonukleotidové varianty, které jsou hlavním předmětem disertační práce. V dalších samostatných kapitolách charakterizuje autor studované patologické stavy: od procesů spojených s orgánovou transplantací, přes problematiku děložního myomu až po intersticiální plicní nemoci. Po úvodní stručné klinické charakteristice chorob se kapitoly věnují jejich základním patogenetickým mechanismům; při tom se cíleně zaměřují na konkrétní roli cytokinů a jejich polymorfismů. Úvodní část je zakončena formulací tří základních cílů, které se vztahují k hodnocení významu cytokinových polymorfismů pro predispozici k uvedeným nemocem a jejich klinickým parametrům.

Jádro disertační práce je tvořeno separátními výtisky sedmi publikací, ke každé z těchto prací je předřazen stručný komentář s hlavními závěry. Mezi jejich nejvýznamnější výstupy bych zařadil:

- nález souvislosti mezi variantou genu pro IL-18 (konkrétně alelou -607*C) a opožděným nástupem funkce transplantované ledviny (Práce č. 2)

- nominaci promotorových variant genu pro IL-4 jako faktorů vnímavosti k idiopatické plicní fibróze (Práce č. 3)
- pozorování vztahu polymorfismů genů pro IL-1alfa a IL-4 s klinickými parametry (funkční plicní testy, rentgenologické HRCT skóre) u idiopatické plicní fibrózy (Práce č. 4)
- nálezy vztahů mezi polymorfismy cytokinových genů a hladinami cytokinů a chemokinů (např. mezi polymorfismy genů pro IL-4Ralfa a IL-10 a hladinou chemokinů ENA-78) u intersticiálních plicních nemocí (Práce č. 6)
- popis asociace mezi promotorovými polymorfismy genu pro IL-4 a rizikem vzniku děložního myomu (Práce č. 7)

V závěrečné části jsou nejdůležitější nálezy z předkládaných prací stručně diskutovány ve vztahu k dostupným literárním údajům. Autor se správně zaměřuje na možné příčiny často pozorovaných rozdílů v nálezech studií zaměřených na genetickou složku komplexních nemocí a střízlivě hodnotí vlastní dosažené výsledky. Celý komentář k disertační práci zakončuje přehled použité literatury v rozsahu více než 170 citací. Citace jsou převážně recentní, uvedeny jsou však i starší práce významné pro disertační práci.

Připomínky:

K předložené disertační práci nemám závažnější výhrady. Po formální stránce je zpracována adekvátně, nepřesnosti a překlepy se vyskytují v míře, která čtenáře neruší.

Diskusi by ke zcela aktuálnímu pohledu prospělo doplnění nálezů a několika citací z posledních dvou let (tedy i po publikaci jednotlivých prací). Abstrakt v českém jazyce by si po překladu z angličtiny zasloužil drobné úpravy po stránce jazykového stylu. Názvy genů je vhodnější uvádět kurzívou a v aktuálním referenčním formátu; vzhledem k zachování jednotnosti v nomenklatuře mezi komentářem a předkládanými publikacemi je však stávající přístup pochopitelný.

Dotazy oponenta:

1. V šesté předkládané práci je popisována souvislost polymorfismů cytokinových genů s hladinami cytokinů v bronchoalveolární tekutině. V některých případech uvádíte, že promotorový polymorfismus cytokinového genu (např. *IL10* -1082) souvisí s koncentrací jiného cytokinu (např. ENA-78), aniž by měl vliv na koncentraci vlastního kódovaného cytokinu (tedy např. IL-10). Jak lze vysvětlit takovou asociaci ?

2. U sarkoidózy bylo v poslední době publikováno několik celogenomových asociačních studií (tedy tzv. GWAS). Ve své práci se zabýváte zejména idiopatickou plicní fibrózou. Existuje celogenomová studie i pro toto onemocnění a pokud ano, jaké jsou hlavní nálezy ?
3. Mohl byste stručně specifikovat Váš podíl na předkládaných pracích ?

Závěrečné hodnocení:

Předložená disertační práce přináší řadu dílčích poznatků v oblasti studia genetické predispozice u intersticiálních plicních nemocí, orgánové transplantace a děložního myomu. Je tak v souladu s úsilím o poznání podstaty dědičné složky komplexních nemocí a léčebné odezvy, které je zvláště patrné v posledním desetiletí. Rozsáhlý soubor sedmi prací, které prošly recenzním řízením, byly publikovány v časopisech s impakt faktorem a až na jednu opakovaně citovány, svědčí o vysoké vědecké produktivitě autora. Jeho publikační aktivitu dokládá také dalších 12 prací v impaktovaných periodících, které jsou uvedeny v autoreferátu.

Komentář k publikacím je přiměřený a srozumitelný a osvědčuje autorovu schopnost jasně formulovat výzkumné cíle a prezentovat vlastní výsledky v logických souvislostech a ve vztahu k nálezům jiných skupin. Velmi pozitivně hodnotím střizlivé hodnocení vlastních nálezů v závěrečné diskusi.

Na základě tohoto hodnocení lze uzavřít, že předkládaná disertační práce je zpracována na vysoké odborné úrovni a naplňuje všechna požadovaná kritéria. Doporučuji proto, aby byla přijata k veřejné obhajobě a v případě úspěšného průběhu byl Mgr. Liboru Kolesárovi udělen titul doktor, ve zkratce Ph.D., v programu Imunologie.

V Olomouci dne 17.8.2012

MUDr. František Mrázek, Ph.D.

Ústav imunologie

Fakultní nemocnice Olomouc