



Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze
Albertov 4, 128 00 Praha 2
Tel: 2 2496 7173; Fax: 2 2496 8141

Oponentský posudok

Určení frekvence mutací genu pro fumaráthydratázu u pacientek s děložními myomy

Disertační práce

Obor: Experimentální chirurgie

MUDr. Kristýna Kubínová

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Školitel: Doc. MUDr. Michal Mára, CSc

Úvod, téma dizertační práce

Problematika myomov maternice je zaujímavá z mnohých dôvodov. Myomy maternice predstavuje najčastejší nezhubný nádor v oblasti ženského genitálneho traktu. Sú príčinou neplodnosti a hlavne tehotenských komplikácií a tým predstavujú nielen nielen medicínsky, ale aj socio-ekonomický problém. Existuje rada rizikových faktorov pre vznik myómov, jedných z nich je vek ženy, čo v dnešnej dobe významného posunu reprodukcie u žien do vyššieho veku je problematika vysoko aktuálna. Príčina vzniku myomov zostáva z veľkej časti neobjasnená. Početné epidemiologické štúdie jednoznačne svedčia pre genetické dispozície ku vzniku myómov. Preto táto problematika priťahuje záujem nielen gynekológov, ale aj biochemikov a genetikov. Predložená dizertačná práca MUDr. Kristýny Kubínovej je z hľadiska témy vysoko aktuálna. Doktorandka mala k dispozícii kvalitné klinicko-laboratorné zázemie, riešenie problematiky prezentovanej v dizertačnej práci vyžadovalo veľmi dobré znalosti. Táto práca navazuje na práce školiteľa, ktorý je špičkový odborník v problematike myomatózy maternice.

Spracovanie dizertačnej práce

Po formálnej i obsahovej stránke je dizertácia MUDr. Kristýny Kubínovej príkladná. Jej celkový rozsah je 52 strán (samostatná kapitola 8 reprezentuje vlastné práce doktorandky). Na 10 stranách predkladá úvod a súhrn súčasných poznatkov. Veľmi prehľadným a spôsobom uvádza do komplexnej problematiky etiológie, patogeneze a rizikových faktorov vzniku myómov. Autorka nadviazala na doterajšie znalosti o existencii dvoch raritných genetických syndrémov s významnou genetickou predispozíciou leiomyomatóze. Cieľom práce bolo stanoviť frekvenciu mutovaného génu FH u žien so sporadickými- nesyndrémovými myómami s manifestáciou v mladom veku. Bolo vyšetrených 41 pacientiek, u ktorých sa určovala aktivita fumarázy a analyzoval sa gén kódujúci fumaráthydratázu (FH). Výsledky predkladanej dizertácie sú prezentované koncentrovaným a veľmi zrozumiteľným spôsobom. Prehľadné sú aj závery dizertácie. Následuje 39 strán príloh s vlastnými publikáciami, 4 práce boli publikované v odborných časopisoch oboru, všetky 4 časopisy sú časopisy s IF, v nich 2x je autorka ako prvý

autor. Ďalšie 2 práce sú v časopisoch bez IF. Literárny prehľad obsahuje 54 citácií a je vyčerpávajúci.

Naplnenie cieľov práce a metódy spracovania

Ciele práce boli jednoznačne definované a splnené vo všetkých oblastiach. Študie preukázali, že mutácie génu FH u žien v mladom veku s výskytom nesyndrómových myomov maternice sú prítomné v nízkom percente (4.9%). Zníženie aktivity fumaráthydratázy v danej skupine bol zistený u 34% žien, čo bude vyžadovať ďalšie DNA analýzy. Autorka preukázala hlboký vhľad do problematiky súčasných molekulárne biologických a biochemických metód pri štúdiu patológie myomov maternice.

Výsledky práce

Autorka dokumentuje ako prvú analýzu frekvencie výskytu mutácií génu pre fumaráthydratázu v súbore mladých žien s myomami, bez iných klinických symptómov s negatívnou rodinnou anamnézou. Frekvencia výskytu mutovaného génu FH bola u týchto žien nízka. Cenným príspevkom je možnosť záchytu žien-nosičiek heterozygotných mutácií génu FH pomocou aktivity fumarázy v lymfocytoch periférnej krvi. Ďalším výstupom je nutnosť cielenej anamnézy na výskyt renálneho karcinómu event. kožnej leiomyomatózy v rodine. Štyri prezentované práce prešli náročným oponentným riadením a nie je dovod týmto prácam čokoľvek vytknúť.

Komentár:

K predloženej práci mám nasledujúce dotazy, respektíve komentáre.

- 1) Aký je t.č. doporučený postup, na základe výsledkov dizertačnej práce aj literatúry, pre vyhľadávanie pacientiek, ktoré sú nosičky heterozygotnej germinálnej mutácie v géne FH?
- 2) Ako konzultovať rodinných príslušníkov symptomatických/asymptomatických s nálezom génu FH, aké je ich riziko vzniku agresívneho karcinómu ledvín? Neunikajú muži-heterozygoti FH génu v prípade izolovaného karcinómu ledviny s ohľadom na variabilnú manifestáciu raritného syndrómu?

Poznámka: Len u malej časti žien s myomatózou maternice je príčinou autozomálne dominantný tumor predisponujúci syndróm - hereditárna leiomyomatóza s alebo bez rakoviny ledvín (MIM 150 800) s typickými kožnými príznakmi s neúplnou penetranciou. Leiomyomatóza na koži (prítomná u 84% žien) u hereditárnej leiomyomatóze môže byť nenápadná a môže uniknúť pozornosti klinika. Keďže ide o zatiaľ raritné a málo známe syndromy, bola by vhodná spolupráca s dermatológmi a nefrológmi, kedy jediná manifestácia syndrómu môže byť kožná alebo agresívny karcinóm ledvín.

MUDr. Kristýne Kubínovej sa podarilo v štúdiu myomatózy maternice posunúť možnosť cielenej diagnostiky vzácných tumor predisponujúcich syndrómov. Upresnila postup pri vyhľadávaní rizikovej skupiny geneticky podmieneného nádorového syndrómu. Prínos autorky je v tejto oblasti v českom kontexte významný. Jej originálne zdenia, publikované v dôležitých časopisoch oboru, ukazujú na dokonalé zvládnutie klinických a laboratorných prístupov, ktoré viedli k úspešnému riešeniu dizertačnej práce a dokumentujú schopnosť MUDr. Kristýny Kubínovej publikovať v odbornej tlači.

Záver:

Dizertačná práca MUDr.Kristýny Kubínovej prináša originálne a významné poznatky na úrovni národnej a medzinárodnej. V predloženej dizertačnej práci MUDr.Kristýna Kubínová nepochybne preukázala predpoklad k samostatnej tvorivej vedeckej práci.

Doporučujem prácu prijať v predloženej forme ako podklad pre udelenie titulu „PhD“ za menom.

V Prahe, 10. Marca 2014

Doc. MUDr. Alice Baxová, CSc,
Ústav biologie a lékařské genetiky
1. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

