



V Praze 5. června 2015

OPONENTSKÝ POSUDEK

doktorské disertační práce MUDr. Kataríny Beránkové

„Morfologické a funkční změny v bronchiální sliznici u dětí s časným bronchiálním astmatem“

Doktorská disertační práce MUDr. Kataríny Beránkové, rozené Urbanové, „Morfologické a funkční změny v bronchiální sliznici u dětí s časným bronchiálním astmatem“ byla vypracována ve studijním programu Fyziologie a patofyziologie člověka postgraduálního doktorského studia biomedicíny na Pediatrické klinice 2. LF UK a FNM v Praze pod vedením školitele prof. MUDr. Petra Pohunka, CSc. a konzultanta as. MUDr. Jiřího Uhlíka, Ph.D.

Disertace byla předložena v českém jazyce v jednom vázaném svazku o 71 stranách, obsahujícím anglický a český souhrn a seznam použitých zkratk, doplněném přílohami dvou původních prací s celkovým IF 7,718. Zde je doktorandka jedenkrát první autorkou a jedenkrát spoluautorkou na třetím místě. Spoluautorkou v prvním až šestnáctém pořadí je v dalších 11 publikacích, přispěla i do jedné monografie. Jako první autorka nebo druhá v pořadí vystupuje i ve třech abstraktech konferenčních příspěvků. Tyto práce mají podle ISI citační ohlas ve 4 pracích (včetně 1 autocitace), h-index prozatím 1. K tématu disertace se přímo vztahují dvě přiložené původní práce. V disertaci je vloženo 11 velmi kvalitních obrázků a 6 tabulek a 7 grafů, vesměs názorných a přehledných. Ve dvou grafech nicméně došlo ke zřejmě náhodné změně barvy značek, které se tak odlišují od doprovodného textu. Práce je rozčleněna do 7 logických kapitol, následuje výčet použitého písemnictví, jenž obsahuje 67 citací (3 % do 2 let od publikace, 19 % v rozmezí 3 až 5 let, 28 % v rozmezí 6 až 10 let a 50 % přes 10 let od uveřejnění).

Předložená disertace přispívá k řešení vysoce aktuální problematiky časně diagnostiky bronchiálního astmatu, a tedy i otázky, zda zahájit dlouhodobou preventivní terapii i v takto útlém věku.

Autorka v práci použila unikátní soubor pacientů do čtyř let věku včetně kojenců, kteří byli indikováni k bronchoskopické excizi z jiných důvodů, než bylo průduškové astma. Použití lidského materiálu je třeba vyzdvihnout pro bezprostřednější použitelnost v diagnostické nebo léčebné praxi. Druhou stránkou tohoto přístupu je ovšem omezený počet vzorků ve zkoumaných skupinách.

Doc. MUDr. Luděk Vajner, CSc.

Ústav histologie a embryologie
Plzeňská 311/221, 150 00 Praha 5 - Motol
tel. +420 257 296 250 fax +420 224 435 820
e-mail: ludek.vajner@lfmotol.cuni.cz



V první a druhé části autorka podává přehled epidemiologie a klinických projevů bronchiálního astmatu v dětském věku se zvláštním zřetelem na věk kojenecký a batolecí a zabývá se rizikovými faktory rozvoje bronchiálního astmatu. Pro predikci rozvoje onemocnění rekapituluje jeho fenotypizaci a zdůrazňuje výhody prediktivního indexu astmatu. Z morfoloického hlediska se zabývá přehledem remodelačních změn stěny dolních dýchacích cest a klade si otázku, zda jsou tyto změny důsledkem zánětlivých procesů, nebo se rozvíjejí samostatně. Za konstantní základní projev remodelace je považováno ztlustění bazální membrány výstelky dolních dýchacích cest. To se stává hlavním objektem autorčina zájmu z důvodů chronologických, ale i metodických, jak vyplyne dále. Ze složek bazální laminy autorka vybírá nejdůležitější protein v lamina lucida, laminin, který má vazebná místa jak pro integriny buněčné membrány, tak pro propojující proteoglykany, např. perlekan. Dále zdůrazňuje hlavní strukturální složku lamina densa, kolagen typu IV. Pro možnou vazbu se zánětlivými pochody autorka věnuje pozornost i přítomnosti tenascinů v bazální membráně. Je škoda, že v přehledu nebyla zmíněna role jednotlivých typů tenascinů. Autorka se dále zabývá i typy a chronologií zánětu a remodelací perifernějších vrstev stěny dolních dýchacích cest.

Třetí část stanoví jasné pracovní hypotézy, ze kterých vyplývají i jasné a konkrétní cíle ve dvou studiích, jednak v analýze strukturálních změn sliznice dolních dýchacích cest, jednak v porovnání fenotypových projevů bronchiálního astmatu.

Čtvrtá část specifikuje užitou metodiku. Biopáty sliznice získané flexibilní bronchoskopií byly hodnotitelné od celkem 30 pacientů ve věku 3 až 44 měsíců a byly odebírány z kariny na úrovni segmentálního větvení. Způsob odběru neumožňuje hodnotit další vrstvy stěny bronchu ani bronchiolární úroveň. Použitá statistická analýza odpovídá potřebám práce, statistická významnost byla stanovena na obvyklé úrovni 0,05. Metodika parafínové techniky i imunohistochemie odpovídá soudobým postupům a byla zjevně zvládnuta na rutinní úrovni. To platí i o funkčním vyšetření plic a laboratorním vyšetření.

Pátá, nejdůležitější kapitola představuje výsledky, které jsou předloženy koncizním popisem a přehlednými tabulkami a grafy. Sledované parametry jsou srovnávány mezi kontrolní skupinou dětí nesplňujících hlavní kritéria modifikovaného prediktivního indexu astmatu a rizikovou skupinou dětí splňujících hlavní kritéria mAPI. Lze konstatovat, že vytčené cíle byly beze zbytku naplněny.

Šestá a sedmá kapitola, diskuse a závěr, uvádí získané výsledky do souvislostí a konstatuje, že mezi kontrolní a rizikovou skupinou nejmladších dětí byly zjištěny signifikantní rozdíly v tloušťce a kompozici bazální membrány.

V předkládané disertaci jsou výsledky interpretovány s náležitou opatrností, vyplývající z toho, že morfoloická data lze získat velmi invazivní technikou, což vede i k absolutně malému počtu vzorků. Přesto si myslím, že získaná data opravňují i k dalším závěrům. To konečně dokládá kvalita přiložených původních prací, publikovaných v prestižním časopise.

Proto si dovoluji položit několik otázek:

1. Vzhledem k invazivnímu získávání vzorků je metoda ověření časných morfoloických změn stěny dolních dýchacích cest k predikci rozvoje bronchiálního astmatu prakticky nepoužitelná. Lze tedy stanovit přínos této studie?

2. Jak je vykládána nepřímá úměra množství lamininu a kolagenu typu IV v bazální lamině epitelu u kontrolní a rizikové skupiny?
3. Jsou nějaké hypotézy o drahách signalizace v epitelových buňkách výstelky dolních dýchacích cest, zejména v souvislosti se zjištěným zvýšením exprese TGF- β 1 při bronchiálním astmatu?
4. Neuvažovala jste o použití nějakého experimentálního modelu, který by poskytl větší soubory dat?

ZÁVĚR

Předložená doktorská disertace MUDr. Kataríny Beránkové „Morfologické a funkční změny v bronchiální sliznici u dětí s časným bronchiálním astmatem“ představuje dílo, které rozšiřuje naše dosavadní znalosti o iniciaci remodelace stěny dolních dýchacích cest.

Autorka prokázala schopnost k samostatné vědecké práci.

Z těchto důvodů doporučuji přijmout předloženou disertaci k obhajobě a po jejím úspěšném obhájení udělit doktorandce MUDr. Kataríně Beránkové akademický titul „Doktor“ (Ph.D.).