

Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Radky Böhmové s názvem „Transformující růstový faktor – beta (TGF-β) ve vztahu k chronické transplantační neuropatii v experimentálním modelu i v klinice“.

Práce MUDr. Radky Böhmové je psána celkově na 78 stranách a v příloze je pak uveden soubor klinických prací na dané téma, kde je autorka buď jako první autor nebo spoluautor. Práce je psána vysoce spisovnou češtinou a doplněna kvalitní grafikou a ostatní obrazovou dokumentací.

Práci autorka dělí na část experimentální a část klinickou. Cílem experimentální práce bylo detailní studium schopnosti sirolimu ovlivnit změny navozené kombinací hypertenze, ischemicko-reperfuzního poškození a redukcí masы nefronů. Autorka pracovala na modelu ischemicko-reperfuzního poškození u laboratorních potkanů s geneticky navozenou hypertenzí a sledovala, zda imunosupresivum sirolimus zabrání po ischemicko-reperfuzním poškození rozvoj těžké proteinurie a příznivě ovlivní tíži strukturálních změn a sníží expresi genu růstového faktoru TGF-β1 v ledvině.

Cílem klinické části bylo objasnit vztah chronické rejekce v protokolárních biopsiích u pacientů po transplantaci ledviny k plazmatické hladině TGF-β1 a fibronektinu a současně sledovat změny v plazmatických hladinách TGF-β1 a fibronektinu vzhledem k typu imunosuprese.

Experiment byl proveden jak na hypertenzních transgenních potkanech, tak i na normotenzních potkanech. Výsledkem experimentu bylo zjištění, že exprese TGF-β1 je snížena pouze v intimně cév a nikoliv v ostatních renálních strukturách. U transgenních hypertenzních zvířat je tento výsledek pochopitelný, protože tato zvířata vykazují lokální nadprodukcí reninu a angiotenzinu 2 a angiotenzin 2 indukuje geny pro TGF-β1 a účastní se tak přímo i nepřímo procesu renální fibrózy. Podstatné bylo zjištění, že léčba sirolimem v nízkých dávkách ovlivňuje důsledky ischemicko-reperfuzního poškození u hypertenzních transgenních potkanů s vysokou produkcí reninu. Léčba sirolimem snížila rozsah proteinurie a glomerulosklerózy a signifikantně snížila expresi TGF-β1 v intimně cév. Dá se proto předpokládat, že sirolimus příznivě ovlivňuje chronickou vaskulopatii transplantované ledviny. Dalším zjištěním bylo, že geneticky navozená hypertenze významně akceleruje chronické změny v renálním parenchymu u ischemicko-reperfuzním poškození jedné ledviny.

Cílem klinické části bylo zjištění výskytu chronické transplantační nefropatie a jejímu vztahu ke klinickým a laboratorním ukazatelům. Autorka prováděla protokolární biopsie u 97 nemocných po transplantaci ledviny se stabilní funkcí štěpu. Protokolární biopsie byly prováděny po dobu 12 měsíců a srovnány s biopsií 58 pacientů s chronickou renální insuficiencí, tj. bez imunosuprese a 14 zdravých dobrovolníků. Příjemci transplantované ledviny byli léčeni trojkombinací imunosupresiv, kde základním imunosupresivem byl buď cyklosporin, tacrolimus nebo everolimus. Výsledkem studie bylo pozorování, že dochází k vzestupu plazmatických hladin TGF-β1 u transplantovaných nemocných, což je nejspíše odrazem systémové imunosuprese a nemusí být tento vzestup spojen s chronickou renální insuficiencí. Autorka nepozorovala vzestup plazmatických hladin TGF-β1 v souvislosti s typem imunosuprese.

V diskusi pak autorka jednoznačně prokázala velký přehled v dané problematice, kde na základě nejnovějších literárních poznatků diskutuje výsledky své práce.

V závěru pak shrnuje výsledky experimentální a klinické části v dobře podaném přehledu, kdy výsledkem experimentální části, kde je nutno podotknout, že má přímý vliv pro kliniku transplantovaných nemocných je, že prokázala na modelu akcelerované nefropatie u transgenních hypertenzních potkanů, že geneticky navozená hypertenze významně akceleruje chronické změny v renálním parenchymu po ischemicko-reperfuzním poškození jedné ledviny. Dále zjistila, že u hypertenzních transgenních potkanů sirolimus zásadně neovlivňuje

strukturální změny vyvolané ischemicko-reperfuzním poškozením. V případě však normotenzních potkanů významně snižuje proteinurii i rozsah glomerulosklerózy. Léčba sirolimem rovněž ovlivňuje některé důsledky ischemicko-reperfuzního poškození u transgenních hypertenzních potkanů s vysokou produkcí reninu. Léčba sirolimem významně snížila expresi TGF- β 1 z intimně cév a zdá se, že tento preparát má co říci do ovlivnění vaskulopatie transplantované ledviny. Výsledkem klinické studie na protokolárních biopsiích transplantovaných ledvin je důkaz pozitivní korelace mezi expresí TGF- β 1 ve štěpu s chronickou vaskulopatií. Tato exprese mnohem více koreluje s chronickou transplantační vaskulopatií než se stupněm chronické transplantační nefropatie. Autorka dále prokázala, že vzestup plazmatických hladin TGF- β 1 nemusí být spojen s chronickou renální insuficiencí a je nejspíše navozen systémovou imunosupresí. Neproklázala však významnou závislost plazmatických hladin TGF- β 1 na typu imunosuprese. Dále prokázala, že exprese TGF- β 1 v protokolárních biopsiích je signifikantně nižší u skupiny pacientů léčených tacrolimem a na tomto podkladě je možné usuzovat na příznivý vliv tohoto imunosupresiva na dlouhodobé přežívání štěpů.

Se zájmem jsem si přečetl dizertační práci MUDr. Radky Böhmové, která spojuje experimentální a klinickou práci v oblasti transplantologie ledvin. Řada výsledků této práce je zcela raritní, dosud nepublikovaných a pro transplantační medicínu velmi přínosných a vytváří další pole pro experimentální a klinický výzkum. **Práce jednoznačně splnila vytýčené cíle a doporučuji, aby podle zásad § 47 zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách, byl MUDr Radce Böhmové udělen po úspěšné obhajobě titul Ph.D.**

13.4.2006

Prof. MUDr. Vladislav Třeška DrSc.
přednosta Chirurgické kliniky FN Plzeň

