



FN MOTOL

ÚSTAV IMUNOLOGIE

FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE

V úvalu 84, 150 06 Praha 5
tel.: 2443 5961 fax.: 2443 5962
e-mail: imunologie@lfmotol.cuni.cz

Posudek dizertační práce v doktorském studijním programu

UK1.LF,
MUDr. Martina Vašáková

Th1/Th2 genový polymorfismus cytokinů u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou.

Kandidátka předkládá dizertační práci s názvem „*Th1/Th2 genový polymorfismus cytokinů u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou*“, vycházející z jejího doktorského studijního programu v oborové radě Imunologie.

Práce odráží základní klinické i výzkumné aktivity kandidátky, která své studium dělila mezi klinickou část, realizovanou na Pneumologické klinice UK1.LF a laboratorní část uskutečněnou na Oddělení imunogenetiky IKEM.

Práce je zaměřena na skupinu pacientů s idiopatickou plicní fibrózou. Jedná se o mimořádně nepříznivé onemocnění, jehož patogenese je dosud neznámá, přes dlouhodobou snahu o její objasnění doloženou řadou výzkumných prací. Z předkládaných hypotéz o mechanismech onemocnění se kandidátka opírá hlavně o hypotetickou dysbalanci imunologické rovnováhy mezi Th1 a Th2. Na tomto předpokladu staví experimentální práci, kde se zabývá právě úlohou cytokinů u idiopatické plicní fibrózy. Cytokiny v předkládané práci studuje z hlediska jejich genových polymorfismů.

Práce je celkově přehledně členěna, na 80 stranách obsahuje 6 kapitol, které zahrnují úvodní teoretické části a posléze popis a shrnutí experimentálních výsledků. Následuje přehled použitých publikací. Práce je posléze doplněna 3 publikacemi kandidátky. Všechny publikace jsou v uznávaných časopisech, na všech je kandidátka první autorkou. Tento výrazný úspěch je poněkud oslaben faktem, že všechny tyto práce prezentují výsledky z jedné studie, která je nyní předkládána v této diskutované dizertaci.

Samotná práce shrnuje vyšetření polymorfismů setu cytokinových genů, vyšetřených u 30 pacientů a 103 kontrol. Výsledky byly korelovány s pečlivě dokumentovaným klinickým stavem, hodnoceným podle skórovacího systému, a dále s výsledky vyšetření buněčných populací v bronchoalveolárních lavážích u pacientů. Všechny popsané korelace jsou v práci dokumentovány. Jedná se o celou řadu statistických korelací mezi jednotlivými polymorfismy a klinickým nálezem, dále o doložení rozdílu ve výskytu polymorfismů u pacientů a u kontrol a v neposlední řadě o doložení vztahu polymorfismu a nálezy v BAL. Mnohočetné tabulky tvoří práci poněkud nepřehlednou, nicméně odpovídají povaze experimentální práce spojené s vyšetřováním genových polymorfismů. Řada korelací se ukázala statisticky nevýznamnou. Při celkovém pohledu na problematiku se jako nejvýznamnější ukazuje promotorová oblast

genu pro IL-4, která je jednak odlišná u pacientů a u kontrol a dále je, v další vyšetřované pozici, asociována u pacientů se specifickým zastoupením CD4 a CD8 pozitivních lymfocytů v BAL. Některé z dalších nálezů vykazují taktéž statisticky významné rozdíly, nicméně závěry z nich vyvozované nemají výraznou sílu. Toto omezení, které provází celou práci, vyplývá z malého počtu vyšetřených pacientů. Soubor 30 pacientů s idiopatickou plicní fibrózou je velký a je zásluhou kolektivu, že byl shromážděn, nicméně je stále velmi malý pro povahu dané studie. Tohoto faktu je si kandidátka vědoma a opakovaně jej v práci diskutuje.

Celkově lze tedy uzavřít, že kandidátka splňuje požadavky PhD studia a předkládá práci, doloženou impaktovanými publikacemi.

Přes toto celkově pozitivní hodnocení mám několik výhrad, které by zasloužily vysvětlení.

Jedná se hlavně o matoucí sdělení v textu –

Str. 44 „lidské mononucleární lymfocyty“ – jsou i nějaké jiné lymfocyty?

Str. 35 - TGFbeta je cytokin inhibující zánět

Str. 55 - TGFbeta je zánětlivý cytokin – rozporná tvrzení

Str.53 – „Varianta v gamma receptoru IL-2 souvisí s akutní kombinovanou imunodeficiencí“ - toto tvrzení není správně interpretováno, onemocnění akutní kombinovaná imunodeficeence neexistuje, pouze severe combined immunodeficiency, těžký kombinovaný imunodeficit

Str.51 – tabulka je nejasná, není zřejmé, k jakým rozdílům se uvedené p hodnoty vztahují

Str.59 – diskuse o vlivu IL-10, v jednom odstavci je popisována patologická úloha jeho snížení a hned následně stejná patologická úloha jeho zvýšení – jak to tedy je?

Str. 79 a autoreferát – „Nejslibnější se nám jeví ty výsledky z výše uvedených, kde nosičství některé alely bylo buď shodné, nebo se naopak lišilo oproti zdravé populaci“ – jaká jiná situace může nastat, než že jsou výsledky shodné nebo se liší?

Z pohledu na předloženou práci vyplývá několik otázek:

Podle úvodu k práci se zdá, že idiopatická plicní fibróza je častější u mužů než u žen. Je možno vysvětlit opačný poměr v souboru hodnoceným kandidátkou?

Práce vychází z předpokladu dysbalance Th1/Th2. Vyplývá z výsledků předložené studie nějaký komentář k dané hypotéze? Dá se říci, že ji výsledky spíše podporují nebo naopak vyvrací? Předpokládá kandidátka, že bude nadále sledovat danou hypotézu? Je podložena některými dalšími vyšetřeními, jako je třeba produkce cytokinů?

Je možno usoudit podle zkušeností z předložené práce, zda je vyšetření polymorfismů cytokinových genů přínosné pro pacienty? Dá se předpokládat, že by tato vyšetření mohla být podkladem pro směřování terapie, například terapeutických postupů diskutovaných v odpovídající kapitole na stranách 24-26?

V Praze, 16.3.2007

Prof.MUDr.Anna Šedivá, CSc.

