

Oponentský posudek disertační práce:

„Cytokinový profil pupečnickové krve u novorozenců v riziku rozvoje T1D – monitoring buněčné autoreaktivity s využitím protein microarray“

Autorka: MUDr.Kritýna Böhmová, 2.LF UK Praha

Předložená disertační práce patří bezpochyby mezi jednu z nejkvalitnějších, oznamující další a detailnější imunologický, místy i zcela ojedinělý a originální pohled do jedné z civilizačních chorob, diabetes mellitus I. typu. Její klasické členění je doplněno seznamem nejcennějším, a to pěti výbornými oponovanými články s impact factorem publikovanými v zahraničí (toto by logicky už mělo stačit k Ph.D.!, osobní názor oponentky).

Na kvalitních pracovištích 2.LF UK v Praze a ve spolupráci s laboratořemi ČAV (dr.Kverka et al.) autorka použila jednoznačně suverénní, moderní metody a postupy ke sledování cytokinových profilů po stimulaci izolovaných mononukleárních buněk pupečnickové krve novorozenců a týchž buněk diabetických matek. Domnívám se, že řada publikovaných výsledků studia cytokinových profilů je prioritní. V souvislosti s pečlivým přečtením předložených textů mě napadlo několik otázek či doplňků, které by mohly stimulovat MUDr.K.Böhmovou k další vědecké práci.

Na str. 17 autorka uvádí, že placentární produkce cytokinů přispívá i k zabránění „rejekce plodu“. Myslím si, že větší význam má vytváření specifických placentárních hormonů (Bohnovy proteiny), které se vytvářejí ruku v ruce s placentární sekrecí INF- α , INF- β , TNF- α a INF- γ a mají vesměs imunosupresivní charakter (Bohnovy proteiny), a samozřejmě vyvážená účast „neuro-endokrinně-imunitních vztahů vedoucích směrem k imunologické toleranci matka-plod. Na str. 18 jsou ve zkratkách poprvé citovány diabetogenní autoantigeny, o jakou biochemickou podstatu se jedná musí čtenář najít v přehledu zkratk, doporučuji uvádět hned do závorky plné znění autoantigenů. Chybí mi trochu anamnestický rozbor sledovaných souborů (matky diabetičky užívaly inzulin, jaký, může mít tento hormon jako vedlejší účinek celkové imunosupresivní nebo imunomodulační účinky? Tím by se daly vysvětlit třeba i nejednotné výsledky sledovaných cytokinů mezi matkami. Dále by mě zajímalo, kolik z těch sledovaných maminek (informace chybí) mělo operativní porod (sectio caesarea, a kolik jich porodilo spontánně, většinou se u diabetických matek plánuje včasné ukončení gravidity, zda tyto ženy rodily skutečně spontánně nebo byl porod vyvoláván indukci – oxytocinem, prostaglandiny, zda ano, mohou tyto léky ovlivnit „chování“, vytváření cytokinů stimulací pomocí diabetogenních autoantigenů mateřských (novorozeneckých) mononukleárních buněk? Byla mezi maminkami rodička s předčasně odteklou vodou? Popisované výsledky dvojčat obou rodičů s diabetem – jednalo se o dvojčata jednovaječná

nebo dvojvaječná? Obě měla vyšší produkci cytokinů a chemokinů zřejmě z důvodu onemocnění obou rodičů. Lišily se výsledky mezi oběma dětmi? Nebo byly hladiny sledovaných faktorů stejně vyvážené? Možná námět na kasuistiku-Obraz indukovaně získané vyšší proti bazální produkci cytokinů diabetických matek vysvětluje autorka „přetlačováním“ Th1 k autoimunním Th2 cytokinům. Jedná se zřejmě o kompenzační mechanismus k imunologicky vyrovnanému průběhu gravidity.

Byl pozorován nějaký rozdíl v uvolňování cytokinů mezi novorozenci pohlaví ženského a pohlaví mužského? Předpokládá autorka, že by z disertace získané informace o cytokinech in vitro mohly do budoucích let posloužit třeba in vivo např. při transplantaci pankreatu? Jaká je její představa?

Na str. 44 autorka uvádí statisticky nevýznamný nárůst cytokinů u novorozenců diabetických matek, tak ve skupině novorozenců zdravých žen, ale správně uvažuje nad tím, že děti maminek s diabetem bývají méně zralé, i imunitně více citlivé.

Rozbor genotypů dětí diabetické matky považuji za skvělý nápad, mající důležitý dopad do praxe (časná diagnostika onemocnění, léčba) i s ohledem na polygenní onemocnění, kterým T1DR je.

Přečetla jsem si tuto práci s opravdovým zájmem a zcela otevřeně znovu říkám, že se jedná o kvalitní disertaci s hlubokým vědeckým zaměřením, psanou krásnou češtinou a skvělou angličtinou (přiložené publikace). Autorka jednoznačně prokázala, že umí samostatně a tvořivě pracovat ve vědecké sféře a proto doporučuji komisi oborové rady doktorského studijního programu „Imunologie“ udělit MUDr. Kristýně Böhmové titul Ph.D.

V Plzni, 12.5.2008

Prof. MUDr. Zdenka Ulčová-Gallová, DrSc.

