

OPONENTSKÝ POSUDEK

dizertační práce doktorského studijního programu fyziologie a patofyziologie člověka

„Vliv některých faktorů na postižení ledvin u AA amyloidózy“

MUDr. Zuzana Potyšová

Doktorská dizertační práce MUDr. Zuzany Potyšové ze školícího pracoviště Kliniky nefrologie 1. LF UK a VFN Praha „Vliv některých faktorů na postižení ledvin u AA amyloidózy“ je svým zaměřením velmi aktuální pro obory nefrologie a revmatologie. Dizertační práce je zpracovaná klasickým způsobem vědeckého pojednání a má 45 stran. Vlastní text uvedený na 42 stranách obsahuje 4 části: (1) Úvodní teoretickou část; (2) Hypotézy a cíle práce; (3) Soubory vyšetřovaných a metodiku; (4) Výsledky vlastního zkoumání, diskusi a závěry. Text je vhodně doplněn 13 tabulkami a 19 převážně barevnými obrázky. Práce je doložena 56 citacemi literatury (z toho 3 od českých autorů). Celkem 12 prací bylo zveřejněno v posledních 5ti letech. Součástí práce jsou 2 publikace se vztahem k disertaci: 1) Z. Potyšová, M. Merta, V. Tesař, et al. Renal AA amyloidosis: survey of epidemiologic and laboratory data from one nephrology centre. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 941–945; 2) P. Habara, H. Marečková, Z. Sopková, et al. A Novel Method for the Estimation of Podocyte Injury: Podocalyxin-Positive Elements in Urine. *Folia Biologica* 2008; 54: 162–167.

Úvodní teoretická část dizertační práce představuje koncizně zpracované pojednání o amyloidóze z hlediska klasifikace, patogeneze, klinických projevů a současných možností jejího průkazu. Dále uvádí příčiny a možnosti léčby sekundární amyloidózy (AA). Samostatně je vyčleněná problematika sérového amyloidu A (SAA) a chemokininů. Uvedený přehled obsahem a úrovní zpracování svědčí o příkladných teoretických znalostech dizertantky a velmi dobré připravenosti na řešení zvolené tematiky.

Cíle práce vycházejí z dobře podložených a podrobně formulovaných hypotéz týkajících se polymorfismů SAA, MCP-1 a MIP-1 α :

1. Zjištění incidence polymorfismů v genech pro SAA1 (C2995T, C3010T), MCP-1 (A-2510G) a MIP-1 α (-906) u nemocných s AA amyloidózou, revmatoidní artritidou (RA) a zdravých kontrol.
2. Stanovení sérových koncentrací SAA, MCP-1 a MIP-1 α u obou skupin nemocných a zdravých kontrol.

3. Zkoumání závislosti mezi výší sérových koncentrací jednotlivých působků a přítomností určitého genotypu/polymorfismu ve všech 3 sledovaných skupinách.

4. Hledání možné asociace mezi přítomností AA amyloidózy a druhem přítomného polymorfismu jednotlivých genů u nemocných s AA amyloidózou.

5. Průkaz závislosti mezi jednotlivými geny (a jejich produkty) a dalšími sledovanými parametry (sérový kreatinin, CRP, proteinurie) u nemocných s AA amyloidózou.

Metodické postupy použité k řešení stanovených cílů byly zcela adekvátní. Nutno ocenit náročnou metodiku vyšetřování polymorfismů. Soubor vyšetřovaných osob zahrnoval 3 skupiny: (1) 43 nemocných s histologicky ověřenou diagnózou AA amyloidózy; (2) 50 osob s revmatoidní artritidou; a (3) 100 zdravých dobrovolníků. Použité postupy matematického a statistického zpracování získaných výsledků lze hodnotit jako optimální.

Dosažené výsledky jsou velmi dobře prezentované jak textem, tak i grafickými přílohami. V oblasti zaměřené na stanovení polymorfismů sérového amyloidu A1 (SAA1), MCP-1 a MIP-1 α lze za důležitá považovat následující zjištění:

1) Nemocní se sekundární amyloidózou (AA), ve srovnání s jedinci s revmatoidní artritidou (RA) a zdravými dobrovolníky, měli statisticky významně vyšší zastoupení pouze u genotypu 1.1/1.1 pro sérový amyloid A1 (SAA1). Nebyl zjištěn významný rozdíl u žádného ze sledovaných genotypů pro SAA1 mezi nemocnými s RA a kontrolní skupinou.

2) Mezi všemi skupinami nebyly nalezeny významné rozdíly v zastoupení vyšetřovaných genotypů pro chemokiny - monocytární chemoatraktivní protein 1 (MCP-1) a makrofágový zánětlivý protein 1 α (MIP-1 α).

Významné jsou rovněž nálezy sledující výsledné produkty činnosti jednotlivých genů:

3) Koncentrace sérového amyloidu A (SAA) byly statisticky významně vyšší u nemocných jak s AA amyloidózou, tak RA při porovnání se zdravými kontrolami. Mezi skupinami s AA amyloidózou a RA nebyl prokázán významný rozdíl. Ve skupině s AA amyloidózou byly přítomné významně vyšší hladiny SAA u nemocných s genotypem „non 1.1“ (1.2/1.2, 1.3/1.3) ve srovnání s jedinci, kteří měli genotyp 1.1/1.1

4) Sérové koncentrace MIP-1 α u nemocných s AA amyloidózou byly významně vyšší oproti skupině s RA.

Diskuse hodnotí zjištěné výsledky v kontextu dosavadního stavu poznání v dané oblasti.

Autorka porovnává nálezy ze stanovení polymorfismů SAA1 v české populaci

s demografickými rozdíly u kavkazské a japonské populace. Kriticky se zatím staví

k možnosti využití zvýšeného zastoupení genotypu 1.1/1.1 jako spolehlivého rizikového

faktoru pro posouzení přežívání nemocných s AA amyloidózou ve vlastním méně početném

souboru nemocných. Současně předpokládá, že genotyp 1.1/1.1 by mohl být rizikovým faktorem pro rozvoj AA amyloidózy nejen u české, ale i u evropské (kavkazské) populace.

Za **nové vlastní poznatky** vyplývající z hodnocené práce lze považovat :

- 1) Sledování výskytu rizikového genotypu 1.1/1.1 u nemocných s revmatoidní artritidou.
- 2) Vyšetřování polymorfismů u osob s AA amyloidózou v genech pro MCP-1 a MIP-1 α .

Připomínky k formálnímu zpracování disertační práce :

- 1) Soubor vyšetřených „ ..s histologicky ověřenou diagnózou (převážně z renální biopsie, méně často z rektální biopsie) ...“ - údaj by měl být vyjádřen v absolutních číslech nebo procentech.
- 2) Práce zařazená v Použité literatuře pod číslem 32 nemá úplnou citaci : Krásná, E, Stríž, I. Role chemokinů v zánětlivých procesech. Alergie, 2005, 1_2005, Tigis.

Dotazy :

- 1) Tab.1: Vyvolávající onemocnění u pacientů s AA amyloidózou. Chronické infekce jako druhá nečastější vyvolávající příčina byly přítomné u 9 (21 %) osob. O které infekce se jednalo ? při jakém základním orgánovém postižení ?
- 2) Tab.2: Laboratorní parametry u pacientů s AA amyloidózou. Kolik pacientů při výpočtu (odhadu) glomerulární filtrace pomocí rovnice MDRD splňovalo kritéria chronického onemocnění ledvin 1. a 2. stadia ?
- 3) Tab.2: Laboratorní parametry u pacientů s AA amyloidózou. Erytrocyturie byla přítomná u 41% pacientů. Pokud byl vyšetřován močový sediment metodou fázového kontrastu, o jaký typ hematurie šlo – glomerulární nebo neglomerulární ?

Závěr : Práce, kterou MUDr. Zuzana Potyšové předložila k obhajobě, představuje metodicky správně koncipovanou klinickou studii. Úroveň teoretického přehledu řešené tematiky, metodický přístup, interpretace výsledků i úroveň zpracování svědčí o mimořádném úsilí a odborných kvalitách autorky. Výstupy studie jsou velmi aktuální a přínosné z hlediska rozšíření poznání patogenetických a klinických aspektů postižení ledvin u AA amyloidózy. Dizertační práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Praze 26. března 2011

Prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN

U Vojenské nemocnice 1200

169 02 Praha 6

e-mail: monhart@uvn.cz