

**Oponentský posudek disertační práce**  
**„Vliv některých faktorů na postižení ledvin u AA amyloidózy“**

**Autorka: MUDr. Zuzana Potyšová**

**Školitelka:**

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

**Konzultantka:**

**Doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.**

---

Dizertační práce doktorky Potyšové se zabývá výzkumem asociací mezi přítomností sekundární (AA) amyloidózy a přítomností polymorfizmů vybraných genů (exon 3 genu pro SAA1, MCP-1 a MIP-1 $\alpha$  genů).

Struktura dizertační práce je založena na teoretickém úvodu, dokumentované vlastní výzkumné práci a příloze 2 publikací se vztahem k dané problematice. Vlastní text čítá 45 stran, 13 tabulek a 19 obrázků. Autorka uvádí k textu práce 56 citací, přiložené články citují 21, respektive 14 zdrojů. Text dizertační práce je přehledný, je zvykle členěn na abstrakt, úvod, definici hypotéz a cílů práce, výsledky, diskuzi, závěry a literaturu.

V úvodu práce podává autorka rozbor současného stavu studované problematiky, shrnuje recentní názory na patogenezi AA amyloidózy, popisuje klinický obraz choroby s akcentem na postižení ledvin. Stručně popisuje současné názory na léčbu AA amyloidózy. Věnuje se popisu významu SAA (sérový amyloid A), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) a MIP-1  $\alpha$  (macrophage inflammatory protein - 1 alpha) u amyloidózy a revmatoidní artritidy jakožto koncovým produktům genů, které si zvolila ke svému výzkumu.

Zkoumaný soubor představuje pak skupinu 43 nemocných s AA amyloidózou, 50 nemocných s revmatoidní artritidou bez amyloidózy a 100 zdravých kontrol. V tomto souboru jsou získány vzorky sér a izolována DNA. Pomocí PCR je stanovena incidence jednotlivých polymorfizmů exonu 3 genu pro SAA-1, polymorfizmů genu pro MCP 1 a MIP1  $\alpha$ . Současně jsou stanoveny metodou ELISA sérové hladiny těchto tří vybraných molekul. Vlastní výzkum pak představuje zjištění incidence uvedených polymorfizmů, prozkoumání souvislosti genotypu a sérové koncentrace

výsledného produktu, výzkum asociace přítomností AA amyloidózy a typem polymorfizmu a zhodnocení asociace jednotlivých genotypů a produktů genů s vybranými laboratorními parametry (sérový kreatinin, CRP a proteinurie). Autorka pak představuje své výsledky- nachází vyšší zastoupení genotypu 1.1/1.1 pro SAA1 u nemocných s AA amyloidózou oproti nemocným s prostou RA či proti skupině zdravých kontrol. Další statisticky významné rozdíly v zastoupení genotypů nalezeny nebyly. Nachází ovšem signifikantně vyšší sérové koncentrace SAA-1 mezi skupinami s AA amyloidózou a RA na jedné straně a zdravými kontrolami na straně druhé. Sérové koncentrace MCP-1 jsou vyšší u AA amyloidózy než u RA, neliší se však významně od zdravých kontrol. Sérové hladiny MIP1 $\alpha$  se mezi skupinami významně neliší. Ve skupině nemocných s AA amyloidózou také sleduje vztah mezi zastoupením jednotlivých genotypů a sérovou koncentrací kreatininu, CRP a proteinurií, ale nenachází statisticky významné vztahy. Získané výsledky autorka kriticky hodnotí a porovnává v diskuzi s dalšími relevantními zdroji.

Hodnocení: Pozitivní stránky práce jsou zřejmé. Jedná se o aktuální tematiku zaměřenou na zjištění podílu genetických faktorů na vzniku zkoumané choroby. Hypotéza je jasně formulována a cíle práce jsou správně definovány. Zvolené metody, velikosti zkoumaného souboru a zvolené statistické metody odpovídají cílům práce. Výsledky jsou přehledně formulovány. Práce je psána čtivým jazykem. Literatura je citována konzistentně dle přijímané konvence. Grafy a tabulky jsou přehledné a přehledně popsány. Závěry jsou jasně formulované a cíle práce je možno považovat za splněné.

V rámci kritického hodnocení dizertace je třeba zmínit i výhrady. Název dizertace je vágní, „některé faktory“ bych nahradil termínem lépe vyjadřující charakter výzkumu (například „vybrané genetické faktory“). Vlivu genetických parametrů na postižení ledvin u AA amyloidózy (jak je anoncováno v názvu dizertace) je ve vlastní práci věnován poměrně malý prostor (porovnání výsledků pouze s kreatinemií, proteinurií a CRP). Nicméně ledvinné problematice amyloidózy se více věnuje práce autorky uvedená v příloze, která tak doplňuje epidemiologická a laboratorní data z klinického výzkumu. Domnívám se, že v rámci přehlednosti mohla zásadním tezí této pěkné a impaktované publikace věnovat kapitolou ve vlastní dizertaci. Z formálních výtek uvádím absenci seznamu použitých zkratk, která by ulehčila orientaci v textu pro čtenáře, který se v uvedené vědecké oblasti nepohybuje často. Uvedené výhrady však neovlivňují mé celkové pozitivní hodnocení práce, kterou autorka prokazuje

schopnost samostatné a tvůrčí vědecké práce a kritické interpretace získaných výsledků.

K práci mám následující dotazy:

- a) Lze očekávat brzkou publikaci dat z dizertační práce?
- b) Které další polymorfizmy by autorka navrhovala v souvislosti s AA amyloidózou zkoumat?
- c) Lze z pohledu výzkumu polymorfizmů předpokládat různé formy dispozice pro AA amyloidózu u nemocných s jednotlivými chronickými zánětlivými chorobami (RA, ankylozující spondylitida, JIA, chronické infekce), nebo spíše existenci společného genetického pozadí tvorby amyloidu u chronických zánětů?

Závěr: Posuzovaná dizertační práce obsahuje řadu cenných poznatků, které obohacují pohled na problematiku diagnostiky genetického pozadí AA amyloidózy u zánětlivých chorob. Práce svědčí pro značné teoretické znalosti zkoumané problematiky, ale také pro schopnost aplikovat je v konkrétním výzkumu (interpretace a porovnání výsledků jednotlivých polymorfizmů). Práce potvrzuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci. Doporučuji přijat tuto práci v předložené formě komisí a na jejím základě po projednání, úspěšném absolvování oponentského řízení a splnění zákonných podmínek udělit titul PhD.

Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc.  
III. interní klinika FN a LF UP Olomouc  
I.P. Pavlova 6  
772 00 Olomouc

Olomouc, 18.3.2011