

OPONENTSKÝ POSUDEK

dizertační práce doktorského studijního programu

„Úloha endotelových progenitorových buněk v patogenezi ANCA-asociované vaskulitidy“

MUDr. Jakub Závada

Předmětem doktorské dizertační práce MUDr. Jakuba Závady z Nefrologické kliniky 1. LF UK a VFN a Revmatologického ústavu v Praze „Úloha endotelových progenitorových buněk v patogenezi ANCA-asociované vaskulitidy“ je velmi aktuální téma klinických oborů nefrologie a revmatologie. Výstupy z jejího řešení přispívají nejen k rozšíření současných znalostí patogeneze ANCA-asociovaných vaskulitid (AAV), ale také k upřesnění léčebné strategie a předpovědi dalšího průběhu těchto onemocnění.

Dizertační práce je zpracovaná klasickým způsobem vědeckého pojednání. Je napsaná v anglickém jazyce a má 76 stran. Vlastní text uvedený na 45 stranách obsahuje 3 části: a) charakteristiku AAV; b) problematiku funkce endotelu a ukazatelů endotelové funkce; c) cíle, metodiku a výsledky vlastního zkoumání. Text je vhodně doplněn 2 barevnými obrázky, 4 tabulkami a 7 grafy. Práce je doložena 159 citacemi literatury (s výjimkou jediné od zahraničních autorů) - 30 prací bylo zveřejněno v posledních 5ti letech.

Úvodní teoretická část dizertační práce podává na 14 stranách ucelený a koncizně zpracovaný přehled jak výskytu, etiologie, patogeneze, klinických projevů a léčby AAV, tak také fyziologie a patofyziologie cévního endotelu, ukazatelů endotelové funkce se zaměřením na cirkulující endotelové buňky a cirkulující endotelové progenitory. Uvedený přehled svědčí o příkladných teoretických znalostech dizertanta a jeho velmi dobré připravenosti na řešení zvolené tematiky.

Cíle průřezové studie vycházející z dobře podložených a jednoznačně formulovaných hypotéz jsou definované jasně, stručně a výstižně: (1) Zjištění počtů cirkulujících endotelových progenitorových buněk (EPC) u pacientů s AAV a jejich vztahů ke klinickým a laboratorním charakteristikám tohoto onemocnění; (2) Vyhodnocení dlouhodobého vývoje AAV s ohledem na výchozí počet EPC.

Metodické postupy použité dizertantem k řešení stanovených cílů jsou zcela adekvátní.

Nutno ocenit metodiku laboratorního vyšetření, kdy ke stanovení počtu cirkulujících EPC byla zvolena uznávaná kultivační metoda podle Hilla a spolupracovníků.

Soubor pacientů zahrnoval 2 skupiny: (1) 41 jedinců s AAV a (2) 28 osob s jinými typy cévního postižení (15 s terminálním selháním ledvin léčeným hemodialýzou, ale bez vaskulitidy, a 13 s okluzivním onemocněním obvodových tepen). Kontrolní soubor představovalo 25 zdravých dobrovolníků. Pacienti s AAV zařazení do studie v letech 2004-2005 byli prospektivně sledovaní do září 2008. Pouze u 10 z nich bylo provedeno opakované stanovení EPC během léčby nebo po dosažení remise onemocnění. 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 rámci diskuse jsou kriticky hodnoceny a porovnávány s dosavadním stavem poznání v dané oblasti. Za nejvíce přínosná lze považovat následující zjištění:

- 1) Pacienti s AAV (stejně jako chronicky hemodialyzovaní bez vaskulitidy) mají ve srovnání se zdravými dobrovolníky významně nižší počet cirkulujících EPC.
- 2) Počet EPC významně závisí na typu ANCA (nižší u anti-PR3 oproti anti-PMO) a závažnosti ledvinného postižení.
- 3) Při prospektivním sledování pacientů jak s AAV aktivní i remisi, tak pouze aktivní AAV, došlo ke vzniku relapsu nejčastěji ve skupině s nízkým počtem EPC (u 78 %, resp. 90 %).
- 4) Kumulativní čas přežití AAV bez relapsu vykazoval postupné zvyšování se vzrůstajícím výchozím počtem EPC.
- 5) Při analýze 3 předpokládaných rizikových faktorů (typ AAV, typ ANCA a výchozí počet EPC) byl pouze počet EPC nezávisle spojen s dobou do vzniku relapsu .

Za nové vědecké poznatky vyplývající z hodnocené práce lze považovat :

- 1) Zjištění významně nižších počtů cirkulujících EPC u pacientů s AAV ve srovnání se zdravými dobrovolníky.
- 2) Průkaz inverzního (nepřímo úměrného) vztahu mezi výchozím počtem cirkulujících EPC a výskytem relapsů AAV.

Připomínky k formálnímu zpracování disertační práce :

- 1) s.5 ABSTRAKT – Patients and methods : chronic kidney failure (CKD) – zkratka uvedená v závorce platí pro označení chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease), ale nevystihuje, že jde o CKD stadium 5 (chronic kidney failure)
- 2) Není vysvětlená zkratka AASV použitá na s.42 u grafu 5.

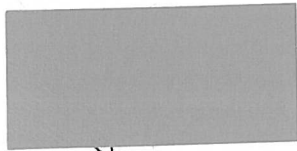
3) Citace literatury nemají jednotnou formu - u prvních 25 citací je rok vydání časopisu uveden na konci citace, u cit. 26 rok chybí, u cit. 38 je rok uveden 2 krát, u cit. 39-42 je rok vydání umístěn mezi jmény autorů a názvem článku. Teprve od cit. 44 je rok uváděn za názvem časopisu, ale některých je zde kromě ročníku i číslo časopisu a měsíc vydání.

Dotazy :

- 1) Lze již v současné době na základě výsledků této pilotní studie považovat stanovení počtu cirkulujících EPC za spolehlivý biomarker predikce časného relapsu u AAV, nebo až po ověření další studií s větším souborem pacientů ?
- 2) Jaká je ekonomická náročnost zvoleného laboratorního vyšetření ke stanovení počtu cirkulujících EPC ?

Závěr : Práce, kterou MUDr. Jakub Závada předložil k obhajobě, je metodicky správně koncipovanou klinickou studií. Úroveň teoretického přehledu řešené tematiky, rozsah prostudované literatury, metodický přístup, interpretace výsledků i úroveň zpracování svědčí o mimořádném úsilí a odborných kvalitách autora. Výstupy studie jsou aktuální, přínosné a společensky významné z hlediska rozšíření poznání patogenetických a klinických aspektů ANCA-asociovaných vaskulitid. Práce MUDr. Jakuba Závady přináší nové, vlastní a v klinické praxi aplikovatelné poznatky. Dizertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Praze 5. května 2010



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