



Ústav lékařské chemie a klinické biochemie
UK 2. lékařská fakulta a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol
tel.: 224 435 300
fax: 224 435 320
přednosta: prof. MUDr. Richard Průša, CSc

Oponentský posudek disertační práce ing. Ivy Subhanové „ Katabolická dráha hemu u chronické hepatitidy C“

Předložená disertační práce má 106 stran, 26 tabulek, 20 obrázků a uvádí 251 recentních citací v přehledu použité literatury. V příloze jsou uvedeny 2 práce in extenso, které byly publikovány v časopisech s impakt faktorem (PLOS, Annals of Hematology) a jedno kongresové sdělení ve formě posteru. Práce byla vypracována na Ústavu lékařské chemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty UK pod vedením prof. MUDr. Tomáše Zimy, DrSc. a doc. MUDr. Petra Urbánka, CSc.

Disertační práce ing. Ivy Subhanové je členěna tradičně a je napsána na velmi dobré formální a grafické úrovni. Práce vznikala s podporou dvou grantů IGA MZ ČR. V úvodu na 23 stranách autorka zpracovala základní informace o viru hepatitidy C, o protivirové léčbě, dále uvádí přehled o současném stavu problematiky oxidačního stresu u hepatitidy C a katabolické dráhy hemu u hepatitidy C.

Hypotézy a cíle práce jsou shrnuty na dvou stranách a jsou rozděleny na dva samostatné oddíly, přičemž je stanoveno celkem 5 náročných cílů práce. V první studii jsou cíle, které se týkají exprese a aktivity hemoxygenázy a biliverdinreduktázy u pacientů s chronickou hepatidou C v souvislosti s protivirovou léčbou. V druhé studii jsou cíle, které se týkají promotorových polymorfismů genů pro hemoxygenázu a bilirubin UDP glukuronyltransferázu.

Kapitola zvaná Metodická část je zpracována detailně na 30 stranách textu přehlednou formou. Základní soubor tvořilo 58 pacientů s chronickou hepatidou C. Jejich základní charakteristika je dobře popsána v příslušné kapitole a shrnuta v tabulce 1. V Metodické části je také podrobně popsán postup odběru a uchovávání vzorků, popsány jsou použité přístroje a chemikálie. Další částí je postup zavedení analytické metody stanovení aktivity hemoxygenázy plynovou chromatografií

a postup zavedení metody stanovení genové exprese výše zmíněných genů pomocí real time RT PCR. Popsán je také postup multiplexové fragmentační analýzy. Poslední podkapitolou je přehled použitých statistických metod.

Stěžejními částmi práce jsou výsledky (14 stran) a diskuse (7 stran), v kterých autorka kriticky analyzuje zjištěné a naměřené výsledky v jednotlivých souborech pacientů buď dle aktivity studovaných enzymů nebo dle jejich exprese či podle polymorfismů a to v souvislosti s protivirovou léčbou a porovnáním se zdravými kontrolami nebo se souborem pacientů s jaterním onemocněním jiným, než je chronická hepatitida C. Výsledky jsou také vhodně zpracovány do četných tabulek a obrázků. Za velmi zdařilou kapitolu považuji diskusi, kde autorka kriticky hodnotí dosažené výsledky a diskutuje je s ohledem na jiné publikované práce a současné léčebné možnosti s výhledem do budoucnosti.

V kapitole Závěry autorka jasně a přehledně formuluje dosažené výsledky, z kterých vyplývá, že cíle práce byly splněny. Autorka jako první popsala jednak aktivity a jednak genové exprese hemoxygenáz v periferních leukocytech u pacientů s chronickou hepatitidou C. Autorce se podařilo prokázat, že bazální exprese biliverdinreduktázy v periferních leukocytech koreluje s odpovědí na terapii a je zvýšená u pacientů na léčbu dobře reagujících. Významné bylo i sledování změn této exprese v průběhu terapie. Autorka také jako první popsala vztahy exprese hemoxygenázy a biliverdinreduktázy mezi jaterní tkání a leukocyty u HCV infikovaných pacientů. Metodicky obtížná část studia asociace polymorfismů v promotorech výše zmíněných genů s průběhem a terapií chronické hepatitidy C neprokázala očekávané souvislosti.

Formální připomínky: chybné psaní desetinné tečky místo čárky v některých částech textu (např. str. 66, str. 69 tab. 18, str. 77 obr. 20), občasné syntaktické chyby a chyby v interpunkci (např. na str. 11 chybné použití předložek, které se pojí každá s jiným pádem: před a během léčby namísto před léčbou a během ní (léčby), str. 79 poslední věta, na str. 68 v předposlední větě místo jak ...tak i, by mělo být ani...ani), občas chybné psaní % (adjektivum vs. substantivum) např. na str. 19, občas chybné psaní virémie namísto viremie (např. str. 82 v názvu tabulky), podobně kritéria vs. kriteria (str. 41), nejednotné psaní píak a peak (např. str. 65), nejednotné psaní ot/min a rpm (např. na str. 47), smysl nedává poslední věta prvního odstavce na str. 65 („Vyhodnovacího software...“), drobné jazykové neobratnosti (např. slovo nežli na str. 37 v druhém odstavci, slangový novotvar sonikace na str. 47, chybné

psaní rtuťi na str. 48, chybné skloňování slova repetice na str. 80 – má být repetit (nikoliv repeticí), chyby stylistické (např. na str. 50 druhá věta prostředního odstavce „Postup pro RT a sekvenci...“).

Závěrem lze konstatovat, že disertační práce ing. Ivy Subhanové se zabývá velmi aktuální problematikou aplikovaného výzkumu se vztahem ke klinické medicíně. Práce splňuje požadavky disertační práce a přináší celou řadu nových poznatků, které byly publikovány v impaktovaných a recenzovaných časopisech. Ing. Subhanová prokázala schopnost samostatné vědecké práce.

Otázka k obhajobě: Které z dosažených výsledků studia aktivity nebo genové exprese hemoxygenázy nebo biliverdinreduktázy byste doporučila k zavedení do praxe laboratorní diagnostiky u pacientů s chronickou infekcí HCV?

Dle výše uvedených skutečností doporučuji, aby byl ing. Subhanové na základě úspěšné obhajoby disertační doktorské práce udělen titul Ph.D.



Prof. MUDr. Richard Průša, CSc.
přednosta Ústavu lékařské chemie a klinické biochemie 2. LF UK

Berchtesgaden, 25.8. 2013