

Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Marianny Romžové:
GENETIC PREDISPOSITION TO DIABETIC NEPHROPATHY

Tématem disertační práce je diabetická nefropatie jako hlavní mikrovaskulární komplikace diabetu mellitu a její genetické pozadí. Práce psaná v anglickém jazyce má celkem 102 stran, vlastní text tvoří 64 stran. V úvodu podává autorka detailní přehled o problematice diabetické nefropatie, její patofyziologii, genetických aspektech a možnostech prevence a léčby. V další části specifikuje cíle práce, jimiž je analýza vybraných genových polymorfismů u diabetické nefropatie – vazebné a populační asociační studie. V metodické části jsou charakterizovány sledované skupiny pacientů, molekulárně biologické a další laboratorní analýzy a statistické zpracování. Výsledky jsou komentářem ke čtyřem přiloženým původním pracím, v následné diskusi jsou pak konfrontovány se současným stavem poznání a dalšími novějšími výsledky autorky. V práci je odkazováno na 539 citací, 18 z nich je z posledních let (2005-2007).

Cílem práce byla analýza vybraných polymorfismů (genů pro PPAR- γ 2, NF κ B a karnosinasy) a studium jejich souvislosti s přítomností choroby (diabetes mellitus 1. nebo 2. typu a diabetickými komplikacemi, především diabetickou nefropatií). Hlavní výsledky jsou následující:

- Počet leucinových sekvencí v enzymu karnosinasy kódovaných CNDP1 genem má protektivní roli v patogenezi diabetické nefropatie. Ochranné účinky sledovaného polymorfismu byly prokázány také v buněčné kultuře renálních buněk. Deriváty karnosinu a inhibitory karnosinasy by tak mohly být novým lékem pro terapii diabetické nefropatie.
- Vybrané polymorfismy genů pro NF κ B, I κ B a PPAR- γ 2 nekorelovaly s přítomností diabetické nefropatie. A/G polymorfismus NF κ B1A genu (častější výskyt alely A) ovšem souvisel s výskytem autoimunitních chorob (diabetes mellitus 1. typu, systémový lupus erythematosus a revmatoidní artritida) a přítomnost Ala u polymorfismu Pro12Ala PPAR- γ 2 byla zjištěna jako méně riziková pro rozvoj diabetu mellitu 2. typu.

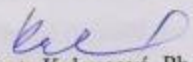
Součástí disertační práce jsou 4 původní práce v časopisech s impakt faktorem, v jedné z nich je Mgr. Romžová první autorkou (Hum Immunol, IF 2,66). Další významná práce realizovaná v široké mezinárodní spolupráci, v níž je Mgr. Romžová spoluautorkou, byla publikována v časopise Diabetes (IF 8,0).

Připomínky a dotazy:

- Na str. 9 je zmíněno spolupůsobení produktů pokročilé glykace (AGEs) v patogenezi diabetických komplikací. Je popsáno jejich přímé patologické působení, tj. modifikace extracelulární matrix, nejsou ale již diskutovány jejich účinky přes specifické receptory, především RAGE, přestože signalizace dále probíhá přes NFκB, který je v práci studován. Podobně v oblasti genetiky, str. 30, by měla být zmíněna novější práce týkající se polymorfismů genu pro RAGE u diabetické nefropatie (Kaňková et al., Nephrol Dial Transplant 2005).
- Str. 39, tab. 10: Glykovaný hemoglobin HbA1c je udán v g/l, přestože se standardně udává v %. Navíc je významný rozdíl mezi českou a německou diabetickou populací (průměr 5,6 a 7,4). Byla pro stanovení použita srovnatelná metodika?
- Byly nalezené genotypové frekvence v souladu s očekávanými frekvencemi dle Hardy-Weinbergova ekvilibria – především u menšího souboru pro studium polymorfismu PPARγ?
- V práci jsou drobné nepřesnosti včetně jazykových a překlepů, např. str. 13 cardiovascular disease include... myocardial infarction, angina pectoris, coronary artery bypass graft and percutaneous transluminal angioplasty (bypass a antioplastika jsou léčebné metody ne onemocnění), str. 8 tab.1 primární nediabetická onemocnění ledvin u diabetiků (lupoidní nefritida, hypertenzní nefroskleróza...), lépe jen nediabetická (ne primární), protože primárním se rozumí jen izolované postižení ledvin, str. 15 v kapitole rizikové faktory jsou rozebírány oční komplikace, str. 45 refute hypothesis, citace 21 a 187 atp.

Přes výše uvedené drobné připomínky je předložena disertační práce na vysoké úrovni. Mgr. Romžová jednoznačně prokázala schopnost samostatné vědecké práce. Doporučuji proto, aby předložená práce byla postoupena k obhajobě a aby autorce byl udělen titul Ph.D.

V Praze 5.11.2007


Doc. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky

1.LF UK a VFN Praha