

**Hodnocení PhD práce MUDr. Marianny Romžové**

Doc. MUDr. Radko Komers, Csc.

CD IKEM

Praha 4

Ve své PhD práci Dr. Romžová prezentuje výsledky několika studií zaměřených na asociaci polymorfismů genů PPAR gama, NFkappa B, jeho endogenního inhibitoru IkappaB a karnosinas s diabetem 1. a 2. typu a diabetickou nefropatií. Tyto molekuly jsou spojovány s patogenezí diabetu a diabetické nefropatie, především jako součást prozánětlivé signalisace.

Celkové hodnocení:

Tato práce se zaměřila na velmi důležitou problematiku v oblasti klinického výzkumu diabetické nefropatie. Je známo, že tato komplikace postihuje pouze část diabetiků a vliv genetické predisposice je prakticky jistý, přestože genetické analýzy desítek kandidátních genů dosud nepřinesly jednoznačné výsledky, které by umožnily spolehlivou predikci rizika vzniku nefropatie u nemocných s čerstvě rozpoznáním diabetem.

V první uvedené studii byla zjištěna ve shodě s předchozími studiemi možná protektivní role genotypu Ala12 genu PPAR $\alpha$  v pathogenezi diabetu 2. typu. Nebyla však zjištěnana asociace s poruchami lipidového metabolismu.

Další dvě studie ukázaly významnou asociaci genotypu AA genu pro IkappaB s diabetem 2. typu a LADA, zatímco některé alely genu pro NFkappaB byly častější u diabetiků 1. typu. Byly studovány též polymorfismy HLA třídy II a shledán výrazně vyšší výskyt HLA-DRB1\*04 and HLA-DQB1\*0302 u diabetiků 1. typu a HLADRB1\* pro LADA. Závěrečná studie, publikovaná v prestižním impaktovaném časopise, identifikovala, že jeden z polymorfismů genu pro karnosinasu, enzymu degradujícího karnosin, je spojen s nižší aktivitou tohto enzymu v séru. Karnosin je považován za nefroprotektivní molekulu, jak ukazují i in vitro experimenty, které jsou součástí této studie. Zmíněný polymorfismus může proto identifikovat pacienty s nižším rizikem nefropatie.

Dr. Romžová je první autorkou jedné z těchto studií a spoluautorkou zbytku. Z práce jasně vyplývá, že Dr. Romžová úspěšně zvládla spektrum technik používaných v této oblasti genetického výzkumu, jejich hodnocení, statistickou analýzu a prezentaci

v podobě článků v odborném tisku. Autorka prokázala, že má předpoklady stát se samostatnou vědeckou pracovnící a splnila tak plně podmínky postgraduálního studia.

Poznámky a náměty pro diskuzi:

Přestože titul práce a převážná část úvodu naznačuje, že se autorka zaměřuje na genetické markery diabetické nefropatie, souhrn prací obsahuje relativně málo vlastních dat v této oblasti. Jednou z možných příčin jsou nízké počty pacientů v uvedených studiích. V současnosti se genetický výzkum v oblasti mikrovaskulárních komplikací diabetu neobejde bez spolupráce nejen mezi institucemi, ale v evropských podmínkách na nadnárodní úrovni (viz např. FinDianne group, Euragedic atd.). Plánuje Dr. Romžová v budoucnosti zapojení do podobné mezinárodní spolupráce?

Autorka by měla být opatrnější při posuzování výnamu uvedených studií z hlediska objasnění patofysiologie diabetické nefropatie. Kauzální posouzení vlivu těchto polymorfismů není možné bez paralelní analýzy jejich vlivu na aktivitu studovaných signálních kaskád za podmínek stimulace komponentami diabetického metabolického prostředí (hyperglykemie, lipidy a mastné kyseliny, glykosylační produkty etc.). Nicméně jeden z možných postupů byl prezentován v poslední uvedené studii.

U poslední studie, která byla provedena převážně na zahraničním pracovišti by bylo vhodné specifikovat podíl Dr. Romžové. Studie obsahuje experimenty *in vitro* na podocytárních kulturách a další měření, u nichž není jasné, zda patří k metodické výbavě Dr. Romžové.