

Oponentský posudek disertační práce doktorského studijního programu pí. MVDr. Kateřiny Pavelcové „Patofyziologie urátových transportérů u primární dny“

Revmatologický ústav v Praze disponuje koncepčně koordinovanou badatelskou skupinou s mezinárodním renomé, která se zabývá problematikou urátů v rozmezí od molekulární genetiky po farmakoterapii primární dny. Disertační práce DSP pí. MVDr. Kateřiny Pavelcové je původním výstupem z dílny tohoto týmu; těžištěm analýzy je molekulární genetika urátových transportérů. Dlouhodobé zaměření disertandky na tuto problematiku jí umožnilo publikovat v letech 2016 – 2021 11 článků v časopisech s IF nad 3, z tohoto počtu 9 k tématu DSP disertace; u části z nich je disertandka v pozici 1. autora. Reprinty „in extenso“ jsou přílohami disertace. Databáze WoS aktuálně (07.2021) udává citační ohlas jejich publikací v SCI 105 (bez autocitací) a H-index 6.

Disertace pí. MVDr. K. Pavelcové má klasickou strukturu. Východiskem je pojmově precizní didaktický přehled problematiky, mj. s prioritně významnou analýzou toxické hypourikémie u xantinurie typu II, rezultující z dysfunkce molybdopterinové syntetázy. Disertandka je spoluautorkou objevné studie této vzácné, ale klinicky významné abnormality, často s fatální prognózou. Těžištěm úvodního přehledu je problematika urátových transportérů, jejichž genové polymorfismy jsou vlastním předmětem studie.

Cíle práce jsou dány identifikací polymorfizmů v genech, které kódují skupinu urátových transportérů, dominantně v proximálních tubulech ledvin a ve střevě. Zvláštní pozornost si zaslouží sofistikovaně multifaktoriální přístup k hodnocení pomocí predikčních programů

s cílem zjistit, jaký mají dopad určité kombinace variant genů, které jsou pozitivně asociovány s hyperurikémií a dnou, resp. naopak (!).

Předmětem analýzy genů ABCG2, SLC2A9 a SLC22A12 bylo 250 jedinců s primární dnou nebo hyperurikémií, u dalších sedmi genů to bylo 150 těchto osob. Kontrolní kohortou bylo 174 osob běžné populace. U metodických postupů oponent vychází z toho, že byly spolehlivě prověřeny v rámci „peer review“ časopisů s IF, kde byly dílčí výsledky publikovány. Totéž platí i pro popis výsledků, který zahrnuje 33 stran disertace vč. 36 tab a 10 obrázků.

Diskusní část je nejen obsáhlá, ale hlavně exaktní a s komparacemi nálezu původní evropské populace s daty, jež byla získávána mimo Evropu, zvl. v asijském popř. i jiném etniku. Studie umožnila závěry širšího významu, z nichž za nejvýznamnější považuji

- zúžení počtu genů kódujících urátové transportéry, jejichž varianty modifikují funkci systému; 12x jde o varianty genu ABCG2, 4x o varianty genu SLC22A12 a 1x o varianty genu SLC2A9.
- zjištění, u kterých z nich je variabilně vyjádřená pozitivní asociace s hyperurikémií a dnou, resp. u kterých je tomu naopak, nebo se nelze vyjádřit.
- zjištění, že vzácné varianty jsou prognosticky zvl. rizikové a nemohou být protisměrně vyváženy
- zjištění, že varianta p. Q141K genu ABCG2 je spjata se špatnou odpovědí na alopurinol.

Stanovení klinického dopadu určité genotypové exprese je nesamozřejmost, která vynikne zvl. v komparaci s recentními poznatky o kompletním transkriptómu a metylómu u

systémových autoimunitních chorob: ukázalo se totiž, že patogenní klastry se nekryjí s klinickými diagnózami (Arthritis Rheumat 73;2021:1073-1085). Jde o rozsáhlou multicentrickou studii, která jistě vyvolá odezvu, protože signalizuje patofyziologickou reklasifikaci systémových autoimunitních chorob.

Z klinického přístupu mám tyto otázky:

- V souboru 250 jedinců mělo 97 pozitivní rodinnou anamnézu (RA). Lišili se jedinci s pozitivní RA od osob s RA negativních podle v disertaci formulovaných a hodnocených genotypových charakteristik, pokud jde o predikci hyperurikémie a dny, resp. naopak, popř. bylo by možno to statisticky vyjádřit?
- Lékem první volby u hyperurikémie je alopurinol. Lze předpokládat, že v původní evropské populaci je nejvíce pravděpodobnou příčinou rezistence na alopurinol (v definici urikémie $\geq 360 \mu\text{mol/l}$ při ověřené adherenci k denní dávce 300 mg) varianta pQ141K genu ABCG2?, a pokud ano, lze počítat s detekčním testem pro klinickou praxi?

Závěr

Doktorská disertace pí. MVDr. Kateřiny Pavelcové je vědecky exaktním výstupem mnohaleté výzkumné práce o variantách genové exprese v patofyziologii urátových transportérů s jejím dopadem na purinový metabolismus, urikémii a kliniku primární dny. Práce obsahuje řadu prioritních poznatků s podněty pro další výzkum a klinickou úvahu u konkrétních nemocných; dílčí výstupy byly v plném rozsahu publikovány v renomovaných časopisech s IF nad 3. Připomínky oponenta mají diskusní význam a nikde nesnižují vědeckou hodnotu disertace. Vzhledem k uvedeným skutečnostem konstatuji, že posuzovaná doktorská disertační práce

jednoznačně prokázala předpoklady pí. MUDr. Kateřiny Pavelcové k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph. D.“ za jménem.

Hradec Králové, 5. 8. 2021


prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.

II. interní GE klinika LFUK a FN

Fakultní nemocnice

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

E-mail: zbynek.hrcir@fnhk.cz