

## Oponentský posudek disertační práce doktorského studijního programu pí. Mgr. Jany Bohaté "Molekulární patofyziologie primární hyperurikémie a dny".

---

Revmatologický ústav v Praze má elitní badatelskou skupinu s řadou prioritních publikací v časopisech s IF o problematice urátů od molekulární genetiky po medikaci u primární dny. Disertace pí. Mgr. Jany Bohaté je dílčím výstupem urátové tematiky s prioritami v molekulární genetice urátových transportérů a posttranslačních regulací via miRNA v české populaci a u romského etnika na Slovensku. Dlouhodobé zaměření disertandky na základní výzkum patofyziologie urátů jí umožnilo publikovat 7 článků v časopisech s IF, z toho 6x s hodnotou IF nad 3, a to včetně publikace, u které je v pozici 1. autora. Databáze WoS udává aktuálně (01.2022) citační ohlas jejich publikací s SCI 42 (bez autocitací) a H-index 3.

Disertace má klasickou strukturu. Těžištěm úvodního přehledu je molekulární genetika genů kodujících urátové transportéry. Prezentace variant genů ABCG2, SLC22A12 a SLC2A9 spjatých s rizikem regulačních dysfunkcí je rozbořen didakticky náročnou předlohou, u které je třeba ocenit jak informační rozsah, tak i logicky provázanou skladbu. Za zvláště inspirativní považuji odstavec o nerovnováze střevního mikrobiomu a perspektivy její geneze, hypoteticky už počínaje způsobem porodu.

Pracovní hypotéza disertace vychází z předpokladu o regulačním významu nově identifikovaných variant genů urátových transportérů v patofyziologii hyperurikémie a primární dny. V epigenetické části disertace jde o badatelskou sondu zaměřenou na miRNA v plasmě jako možných biomarkerů pro klinické hodnocení zánětu/poškození u 4 kategorií, od normourikémie po akutní dnovou ataku v komparaci s hodnotou CRP.

V dílčích výstupech disertace považuji za zvláště cenné to, že

- byly identifikovány vzácné varianty genu ABCG2 snižující jeho proteinovou expresi,
- zvláště u homozygotů byl identifikován prediktivní význam varianty p.Q141K pro hyperurikémii a manifestní dnu,
- byly získány nové poznatky o variantách genů SLC2A9 a SLC22A12 s významem pro hyperurikémii a dnu,
- ve dvou dílčích studiích o urátovém metabolismu u romského etnika byl prokázán vztah dysfunkční varianty genu ABCG2 k manifestaci dny ve familiární agregaci a dysfunkční varianty genu SLC22A12 v patogenezi renální hypourikémie.

Všechny tyto studie byly publikovány v časopisech s IF a jsou doloženy v přílohách disertace in extenso. V navazující diskusní části jsou tyto nové

poznatky začleněny do kontextu soudobé molekulární genetiky urátových transportérů s důrazem na upřesňující hodnocení jejich přínosu.

Zamyšlení nad tematikou disertace mě vedlo k těmto otázkám:

1. Transplantace ledviny je stále častějším řešením jinak bezvýchodné situace a např. současná kohorta Nefrologické kliniky FN Hradec Králové čítá asi 450 jedinců. Nabízí se proto otázka, zda a jak zasahuje transplantovaná ledvina v pozici dominantního urátového transportéru do spektra variant genů kódujících transport urátů, a pokud ano, zda tím může být modifikováno riziko hyperurikémie a dny?
2. Plasmatické hladiny miRNA byly posuzovány k CRP. Proteiny S-100 jsou - na rozdíl od CRP - produkovány v místě zánětu. Jsou k dispozici data o proteinech S-0100u akutní dnové ataky?, resp. v paralelní komparaci s některými miRNA?

## Závěr

Doktorská disertace pí. Mgr. Jany Bohaté je vědecky exaktním výstupem dlouhodobé výzkumné práce o variantách genů urátových transportérů a epigenetice miRNA s významem pro patofyziologii hyperurikémie i primární dny, a s analýzou závažnosti renální hypourikémie. Byla tak získána řada prioritních poznatků s podněty pro další výzkum a klinickou úvahu u konkrétních nemocných. Dílčí výstupy byly v plném rozsahu publikovány v časopisech s IF, vesměs 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. Mgr. Jany Bohaté k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu "Ph.D." za jménem.

Hradec Králové 17.1.2022

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.  
II. interní GE klinika LFHK a FN  
Fakultní nemocnice  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
E-mail: zbynek.hrncir@fnhk.cz