

Věc: Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Filipa Fencle, studenta doktorského studia UK 2. LF Praha, na téma: „Korelace genotypu a fenotypu u dětí s autozomálně dominantním polycystickým onemocněním ledvin“.

Oponent: Prof. MUDr Miroslav Merta, CSc, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha.

Předkladatel disertační práce se ve své práci věnoval dosud velmi málo prozkoumané oblasti vztahů mezi genotypem a fenotypem dětských pacientů s polycystickou chorobou ledvin autozomálně dominantního typu (ADPKD) se zaměřením na rozdílný průběh u pacientů s onemocněním vázaným na PKD1 gen a pacientů s vazbou na PKD2 gen.

V rámci disertační práce bylo vyšetřeno 50 dětí s vazbou na PKD1 a 10 dětí s vazbou na PKD2 geny, o průměrném věku necelých 9 let. PKD1 pacienti měli ve srovnání s PKD2 pacienty významně vyšší celkový počet renálních cyst, větší ledviny a vyšší denní a noční systolický TK. Naopak nebyly zjištěny významné rozdíly v příležitostném TK, glomerulární filtraci a proteinurii. Některé nálezy byly prokazatelné pouze u dětí s vazbou na PKD1 gen: prenatálně detekované renální cysty, hypertenze na podkladě ABPM a zvětšené ledviny.

Téma disertační práce je velmi aktuální – a to jak z důvodu snahy o objasnění patogeneze onemocnění, tak z důvodu klinických. Celkově lze považovat zjištění, že již ve velmi nízkém věku (v průměru necelých 9 let) jsou prokazatelné rozdíly ve fenotypických projevech PKD1 a PKD2 za velmi cenný poznatek, zcela ojedinělý v oblasti výzkumu ADPKD. Získané poznatky o odlišnosti klinického průběhu pacientů s PKD1 a PKD2 genotypy bude jistě možno využít z pohledu diagnostiky, prevence a léčby. To je důležité i v kontextu nově testovaných terapeutických postupů (sirolimus, tolvaptan), jejichž efekt na redukci cyst je předmětem několika klinických studií. Při řešení disertační práce byly MUDr Fenclem vhodně použity neinvazivní diagnostické postupy (ultrazvuk, ABPM), které umožnily postihnout rozdíly v morfologii ledvin (počet cyst, velikost ledvin) a v hodnotách arteriálního krevního tlaku mezi oběma genotypy.

Závěrem lze zhodnotit, že cíle studie byly kladeny dostatečně jasně a srozumitelně, otázky formulované cílové okruhy byly řešeny s přiměřenou metodikou a bylo dosaženo výsledků, jejichž interpretace poskytuje dostatečnou odpověď na kladené otázky. Je pravděpodobné, že rozšíření souboru nemocných s ADPKD (a především podskupiny s PKD2 genem) a jejich longitudinální sledování, tak jak MUDr Fencle navrhuje v diskusi, by v budoucnu mohlo přispět k získání průkazných výsledků (t.j. odchylky od normálních hodnot) i v některých parametrech (např. kvantitativní proteinurie/24h), které se na stávajícím souboru 60 pacientů nepodařilo jednoznačně prokázat.

Seznam citované literatury je dostatečně obsáhlý (110 citací) a zahrnuje použité prameny včetně recentních publikací z r. 2008. Jazyková úroveň je na velmi dobré úrovni a celkově se projevuje vysoká schopnost autora srozumitelně a systematicky popsat a dokumentovat jednotlivé části disertační práce. Jako drobné výtky či poznámky, které neovlivňují celkový příznivý dojem z formální stránky práce, bych si dovolil uvést menší množství překlepů – např. na s. 12 nenižší (správně nejnížší).

Přehled publikační činnosti autora ve vztahu k tématu disertační práce odpovídá požadavkům na schopnost zveřejňovat výsledky odborné činnosti v českém a zahraničním tisku, včetně v časopisech s impact factor (celkově uvedeno 6 prací, z toho 3 s impact factor, ve 3 případech první autorství).

Závěrem jednoznačně doporučuji předloženou disertační práci k obhajobě, s tím, že v případě úspěšné obhajoby bude udělen akademický titul doktor (ve zkratce Ph.D.).

V Praze, dne 20.2.2009

Prof. MUDr M. Merta, CSc
Ústav biologie a lékařské genetiky a
Klinika nefrologie
1. LF UK a VFN, Praha