

## Oponentský posudek disertační práce

### Název práce: **Genetická predispozice a nové biochemické markery u vybraných stavů v porodnictví**

Autor práce: MUDr. Anna Germanová  
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta

Hlavním cílem disertační práce bylo objasnit význam solubilního receptoru pro produkty pokročilé glykace (sRAGE), 4 polymorfizmů genu *receptoru pro produkty pokročilé glykace* a 1 polymorfizmu genu *glyoxalasy 1* ve fyziologickém (N=120) i patologickém (N=170) těhotenství. Patologické těhotenství zahrnovalo následující stavy: předčasný porod, preeklampsie, intrauterinní růstová retardace a těhotenská intrahepatální cholestáza.

Výstupem této disertační práce jsou 3 původní práce v časopisech s faktorem impaktu (IF=2.076, IF=2.019, IF=1.101). Na dvou z nich je autorka uvedena jako první autor. Nadto, autorka je spoluautorem dalších 8 publikací v mezinárodních časopisech s faktorem impaktu (IF v rozsahu 0.924 - 2.342) a 2 prací v časopisu bez IF, které s disertací přímo nesouvisí.

Samotná práce je rozdělena do sedmi kapitol: 1. Úvod, 2. Cíle studie, 3. Materiál a Metody, 4. Studovaná populace, 5. Výsledky, 6. Diskuse, 7. Závěr. Kapitolám předchází Abstrakt v češtině a angličtině, Poděkování, Obsah a Seznam zkratk. Za kapitolami je doplněn Seznam citované literatury (228 citací), Seznam publikací doktoranda a Přílohy (tři publikace). Disertační práce obsahuje 24 tabulek a 23 grafů. Je psána v angličtině.

Disertační práce obsahuje všechny náležitosti. Nejsou v ní zásadní formální chyby. Velice detailně je zpracována kapitola Úvod. Zahrnuje podrobný biochemický a funkční popis receptoru pro produkty pokročilé glykace principů, jeho ligandů a enzymu glyoxalasy 1. Dále poskytuje ucelený přehled etiopatogeneze, vyšetření a léčby čtyř výše jmenovaných patologií v těhotenství.

Výsledkem výzkumu je nález abnormálních hladin sRAGE u patologických těhotenství, především předčasněho porodu a preeklampsie. Analýzy polymorfizmů nepopsaly žádné statisticky signifikantní rozdíly mezi jednotlivými skupinami pacientek a zdravými kontrolami.

Musím vytknout, že v kapitole o intrauterinní růstové retardaci se chybně zmiňuje Beckwith-Wiedemann syndrom či diabetes mellitus, pro které je naopak charakteristická vyšší porodní hmotnost. Z formálních chyb bych zmínila v textu občasné postrádání odkazu na grafy, např. na grafy 1.4, 1.5, 5.3. Vyskytují se zde i drobné překlepy, např. na straně 31, řádek 3, je správně RAGE RNA (a nikoliv RAGE DNA), či na straně 43, řádek 23, chybí negativ „not“. Je třeba zdůraznit, že celkové zpracování práce je na velice dobré úrovni.

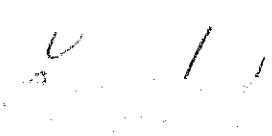
Předložená disertační práce se zabývá velice atraktivním tématem: hledáním nových biochemických markerů v séru těhotných žen a jejich využitím pro účely diagnózy patologických stavů v těhotenství. Obecně, hledání nových přístupů s cílem včasné diagnózy patologického těhotenství, které umožní zavedení preventivních terapeutických opatření, se považuje za velice ambiciózní a významný projekt v prenatální medicíně.

Dotazy a připomínky k disertační práci:

1. Mezi nejčastěji zmiňované receptory pro produkty pokročilé glykace uvádíte vedle RAGE, „scavenger“ a „toll-like“ receptory. Jak se tyto skupiny receptorů od sebe liší co se týče struktury, výskytu a funkce?
2. Lokalizace genů *RAGE* a *glyoxalase 1* na 6. chromozomu v oblasti MHC 3. třídy nabízí velice zajímavé propojení na základě vazebné nerovnováhy na imunitní systém. Mají obdobné propojení i „scavenger“ receptory?
3. Vysoké hladiny exprese RAGE ve všech buňkách, a zejména v CNS, u embrya svědčí o jeho důležité roli během ontogeneze. Jsou známy nějaké defekty ve vývoji plodu při jeho abnormální funkci?
4. Transmembránová forma RAGE je štěpena metaloproteasami na solubilní formu. Byla studována z toho vyplývající logická hypotéza, že množství sRAGE je přímo úměrné aktivitě těchto enzymů za fyziologických či patologických stavů?
5. Systémy enzymů glyoxalase, detoxifikujících  $\alpha$ -ketoaldehydy, a produktů pokročilé glykace (AGE), způsobujících vznik reaktivních kyslíkových radikálů, jsou úzce propojeny. Prekurzor AGE nepřímo aktivuje glyoxalasu 1, kterou inhibuje antioxidant glutathion. (viz. strana 35-36, kapitola 1.2.5) Jedná se o negativní zpětnou vazbu, kdy v optimálním redox stavu glutathion chrání buňku před nadměrnou aktivitou enzymu?

Závěr: Disertační práce je prezentována ve třech původních pracích publikovaných v časopisech s IF. Na dvou z nich je autorka uvedena jako první autor. Dále je zde uvedeno osm publikací v mezinárodních časopisech s IF, které s disertační prací přímo nesouvisí. Disertace splňuje tedy všechna kritéria, a proto doporučuji udělení titulu PhD.

Posudek vypracován: 14. 7. 2014

  
Doc. MUDr. Marie Černá, CSc.  
Ústav obecné biologie a genetiky  
3. LF UK Praha