



Ústav lékařské chemie a klinické biochemie
UK 2. lékařská fakulta a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol
tel.: 224 435 300
fax.: 224 435 320
přednosta: prof. MUDr. Richard Průša, CSc

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Libuše Křížové

„Výzkum sklivce a vitreoretinálního rozhraní u mikrovaskulárních chorob sítnice se zaměřením na oční komplikace diabetes mellitus“

Předložená disertační práce má 116 stran se 6 tabulkami, 21 grafy a obrázky. Autorka v práci cituje více než 200 recentních publikací. Součástí práce je příloha 2 původních článků in extenso, které byly publikovány v časopisech s impakt faktorem. Práce byla vypracována na Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty UK pod vedením prof. MUDr. Tomáše Zimy, DrSc. a prof. MUDr. Marty Kalousové, Ph.D.

Disertační práce Dr. Křížové je členěna zcela tradičně a je psána v českém jazyce. V úvodu na 48 stranách autorka zpracovala základní informace o systémových, lokálních a biochemických faktorech diabetické retinopatie, o klasifikaci, klinickém obrazu, diagnostice a terapii diabetické retinopatie. Zvláštní pozornost věnuje autorka patobiochemii diabetické retinopatie a významu sorbitolové cesty, neenzymové glykace proteinů, aktivaci proteinkinasy C, oxidačnímu stresu a dalším. Tato úvodní kapitola přehledně zpracovává velké množství informací a svědčí o podrobném studiu recentní literatury.

Cíle práce jsou jednoznačně definovány celkem ve čtyřech bodech na str. 59 a zahrnují stanovení a vyhodnocení hodnot glukózy, kyseliny močové a VEGF v séru a ve sklivci u pacientů s různým stupněm diabetické retinopatie a u zdravých kontrol ve vztahu ke klinickým symptomům a morfologickým změnám. Předcházející kapitola 2.1 nazvaná Hypotéza však nesplňuje požadavky pro vyslovení hypotézy, jedná se spíše o anotaci výzkumných záměrů autorky v oblasti patogeneze diabetické retinopatie.

Kapitola Metodika je zpracována velmi stručně na 8 stranách textu přehlednou formou. Jsou popsány základní čtyři soubory (a dva podsoubory) pacientů a kontrol, které odpovídají definovaným cílům práce. Soubory pacientů Oční kliniky VFN a Oční kliniky FN Olomouc jsou klinicky správně a pečlivě definovány, jsou uvedeny základní klinické a laboratorní údaje. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas a studii schválily obě etické komise. V kapitole jsou dále podrobně popsány použité chemikálie, postupy měření (např. VEGF metodou ELISA) a metody statistické analýzy. Použité statistické metody jsou správné. V kapitole postrádám přesnější údaje o použitých diagnostických soupravách a přístrojích, na kterých analýzy byly prováděny.

Stěžejními částmi práce jsou výsledky (13 stran) a diskuse (6 stran), v kterých autorka kriticky analyzuje zjištěné a naměřené výsledky v jednotlivých souborech pacientů. Výsledky jsou také vhodně zpracovány do četných tabulek a grafů. Za velmi zdařilou kapitolu považuji diskusi, kde MUDr. Křížová kriticky hodnotí dosažené výsledky a diskutuje je s ohledem na jiné publikované práce. V kapitole Závěry autorka jasně a přehledně formuluje závěry a dosažené výsledky do čtyř bodů, z kterých vyplývá, že všechny cíle práce byly splněny.

Dr. Křížová prokázala, že sérové a sklivcové koncentrace kyseliny močové a glukózy jsou zvýšené u pacientů s diabetickou retinopatií a hodnoty jsou vyšší ve sklivci oproti séru. Dále prokázala, že hodnoty obou parametrů jsou vyšší u pacientů s těžší, proliferativní formou DR. V další studii zjistila souvislosti mezi hladinami VEGF a kyseliny močové ve sklivci zejména u pacientů s diabetickým makulárním edémem. Za nejdůležitější část výsledků považuji korelační studii mezi parametry optické koherenční tomografie a biochemickými markery. Autorka např. zjistila, že objem makulární oblasti sítnice koreluje s koncentrací VEGF ve sklivci. Dr. Křížová navrhuje ve své práci uplatnit tento poznatek v praxi pro hodnocení efektivity léčby anti-VEGF preparáty.

Po formální stránce je práce napsána v českém jazyce, ortograficky, syntakticky, stylisticky a graficky na velmi vysoké úrovni. V práci se vyskytují naprosto ojedinělé překlepy (např. na str. 67 meody místo metody) nebo chyby (např. opakovaně triglyceroly místo triacylglyceroly). Bylo by také vhodné vyvarovat se germanismů (enzymatické versus enzymové).

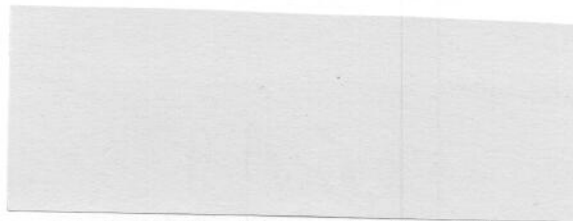
Závěrem lze konstatovat, že práce MUDr. Libuše Křížové se zabývá velmi aktuální problematikou aplikovaného výzkumu se vztahem ke klinické medicíně.

Práce splňuje požadavky disertační práce a přináší celou řadu nových poznatků, které byly publikovány v impaktovaných časopisech. Autorka prokázala schopnost samostatné vědecké práce.

Otázky k obhajobě:

1. Kyselina močová se považuje za látku s antioxidačními vlastnostmi, tedy v zásadě protektivní ve smyslu oxidačního stresu. Proč se domníváte, že by tomu u diabetické retinopatie mělo být naopak?
2. Může hrát vyšší aktivita fruktosamin-3 kinázy ve sklivci nějakou roli v účinnější deglykaci glykovaných proteinů u diabetiků?

Dle výše uvedených skutečností doporučuji, aby byl MUDr. Libuši Křížové na základě úspěšné obhajoby disertační doktorské práce udělen titul Ph.D.



Prof. MUDr. Richard Průša, CSc.

přednosta Ústavu lékařské chemie a klinické biochemie UK 2. LF a FN Motol

Praha, 15.2.2016