



Ústav biologie a lékařské genetiky
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Albertov 4, 128 00 Praha 2, Česká republika
Tel.: + 420 224 968 141, + 420 224 968 141; Fax: + 420 224 918 666

Oponentský posudok

MOLECULAR PATHOLOGY OF SELECTED PORPHYRIAS WITH SKIN MANIFESTATION

Dizertačná práca

MUDr. Mohamed Sameh Anwar Hussain Farrag
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta

Školitel: Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta,
Klinika dětského a dorostového lékařství

Školitel konzultant: Prof. MUDr. Hassan Farghali, DrSc
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta,
Farmakologický ústav

Téma dizertačnéj práce

Dizertačná práca MUDr. Sameha Farraga rieši dôležitú problematiku tvorby hemu a vybrané uzly jej syntézy, jej genetickú kontrolu a vrodené poruchy na úrovni enzemu uroporfyrinogen dekarboxylázy (UROD) a ferrochelatózy (FECH) a ich fenotypické prejavy – porfýrie. Tieto ochorenia sú poväčšine považované za vzácne ochorenia a ako také nemajú v lekárskej komunite tú pozornosť, ktorú by si zaslúžili. Riešenie problematiky vyžadovalo vytrvalosť, systematičnosť, usilovnosť dizertanta, kvalitné laboratorné zázemie i návaznosť na problematiku riešenú na pracoviskách školiteľa a školiteľa konzultanta. MUDr. Sameh Farrag sa tejto role zhostil vynikajúcim spôsobom.

Zpracovanie dizertačnéj práce

Po obsahovej i formálnej stránke má predložená dizertačná práca MUDr. Sameha Farraga vynikajúcu úroveň. Práca má rozsah 97 strán a je logicky členená do dvanástich kapitol. Práca je veľmi prehľadná, dobre dokumentovaná, je písaná, ak môžem posúdiť, dobrou angličtinou, literárne odkazy obsahujú 172 položiek. Základom dizertácie sú dve do tisku prijaté zdelenia. Úvod do problematiky je spracovaný veľmi detailne a prehľadne. Je zrejmé, že MUDr. Farrag študovanej problematike veľmi dobre rozumie a bol ju schopný obsiahnuť v plnej šírke a komplexite. Ciele práce sú jednoznačne definované, použité metodické prístupy a študované súbory sú dobre popísané a zámer práce je čitateľovi naprosto zřejmý. Ciele sa podarilo dizertantovi bez zbytku naplniť.

Výsledky

Práce přináší originální výsledky, které sú v prvej časti dizertácie spojené so štúdiom hepatoerythropoetickej porfýrie (HEP) jako fenotypického prejavu homoalelického defektu v géne pro UROD. Novo popísaná mutácia (Fenylalanin v pozicii 55 na Isoleucin v proteine URO) je charakterizovaná pomocou prokaryotickej exprese mutovaného ľudského proteínu, preukázaná na modele proteínu a v zrovnaní vybraných aminokyselinových sekvenciách zástupcov rôznych druhov bola potvrdená naprostá nezastupiteľnosť fenylalaninového zbytku v proteíne UROD. Veľmi oceňujem, že dizertant zhromáždil a prezentuje formou tabuľky prehľad genetických defektov, ktoré vedú k prejavom nesmierne raritnej HEP. Pre mňa ako klinického genetika je veľmi zaujímavá klinická reflexia genetického defektu a jeho jasný fenotypický prejav od familiarnej neskorej kožnej porfýrie (fPCT, približne 50 % zníženie) na strane jednej, k projevom HEP (menej než 30 % aktivity UROD v dôsledku bialelického postihnutia génu UROD). Druhá časť dizertácie sa zaoberá molekulárnou podstatou erythropoetickej protoporfýrie (EPP) ako fenotypického prejavu defektu v géne pro FECH. Nesmierne zaujímavá forma dedičnosti s účasťou nielen základnej mutácie, ale i nutnosti prítomnosti varianty ďalšej alely, ktoré vedú k prejavu EPP bola sledovaná v rozsiahlej českej rodine v štyroch generáciách. Dr. Farrag následne uskutočnil rozsiahlu genotypizačnú štúdiu vzorku českej populácie ako súčasť hľadania role hypomorfnnej alely IVS3-48C v malej četnosti ochorenia EPP v českej populácii. Výsledky kľúčových častí dizertácie boli publikované v časopisoch s IF a podliehali recenznému riadeniu. Nemám žiadne výhrady k obom publikovaným zdeleniám. K obom publikovaným prácam sa ale vzťahuje môj dotaz v časti „Komentár, dotazy“.

Komentár, dotazy:

1. U porfýrií s veľmi ťažkým priebehom je používaná transplantácia pečene ako terapeutická voľba. Môže dizertant poskytnúť základné informácie u neho sledovaných porfýrií, HEP a EPP vo vzťahu k transplantácii pečene?
2. Mimo dve čerstvo publikované zdelenia, ktoré sú nosnou časťou dizertácie prezentujete tiež nález nových mutácií jak v géne UROD tak i v géne FECH, nálezy sú dôsledkom systematickej genotypizácie sledovaných chorých s rôznymi typmi porfýrií. Nestálo by za to tieto cenné originálne nálezy rovnako publikovať?

Záver:

Dizertačná práca MUDr. Farraga prináša originálne poznatky nielen v českom, ale i v medzinárodnom kontexte.

MUDr Mohamed Sameh Anwar Hussain Farrag (v smysle zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb.) splnil všetky zákonom dané povinnosti, a preto doporučujem prácu prijať v predkladanej forme ako podklad pre udelenie titulu „PhD“ za menom.

Doc. MUDr. Alice Baxová, CSc,
Ústav biologie a lékařské genetiky
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

V Praze dne 20. srpna 2015

