

Oponentský posudek disertační práce Ing. Lucie Vojtové

Studium změn proteinů u pacientů s nefrotickým syndromem a Andersonovo –Fabryho chorobou

Doktorská disertační práce Ing. Lucie Vojtové má celkem 109 stran textu včetně literatury a příloh. Dělí se celkem do 10. části, z nichž vlastní výsledky jsou rozvedeny na šestnácti stránkách. Autorka nejprve charakterizuje základní metodické předpoklady studie a rozebírá v teoretické části základní principy využití 2D elektroforézy a MALDI-TOF MS v klinické medicíně.

Cíl práce byl zaměřen na následující body:

- 1) Zavedení metodiky pro stanovení přehledných spekter proteinů v moči nefrologických pacientů
- 2) Studie proteinů v moči u pacientů s nefrotickou proteinurií (porovnání 2D spekter proteinů mezi jednotlivými skupinami a charakterizace vybraných proteinů pomocí MALDI- TOF MS)
- 3) Studie močových proteomů u pacientů s Anderson-Fabryho chorobou

Sledovanou skupinu tvořilo 60 pacientů s nefrotickou proteinurií a dalšími diagnózami (ANCA – asociovaná vaskulitida, systémový lupus erytematodes s postiženým ledvin, amyloidóza AL, membranozní nefropatie, IgA nefropatie, primární fokální segmentální glomeruloskleróza a Wegenerova granulamatóza).

Další skupinou bylo 20 pacientů s Anderson-Fabryho chorobou, z nichž 13 bylo léčeno enzym-substituční léčbou. Kontrolní skupina se skládala z 10ti zdravých jedinců.

Ve výsledcích jsou prezentovány elektroforeogramy s proteinovými spektry u 60ti vzorků moče pacientů z nefrotickým syndromem a dalšími nefropatiemi s různě závažné proteinurii. Byly detekovány výrazné abundanční proteiny a pomocí MALDI-TOF MS byla provedena další analýza přítomné proteinurie. Při podrobném porovnání spekter byly zjištěny rozdíly ve skupinách proteinů u jednotlivých typů ledvinového onemocnění. Konkrétní protein, který by sloužil jako biomarker pro danou diagnózu, však nalezen nebyl. Spektra proteinů i v rámci jednoho onemocnění se mírně lišila s možným vysvětlením typu stádia onemocnění léčby či dietních návyků. Při analýze vzorků 20ti pacientů s Anderson-Fabryho chorobou byly zjištěny identické proteiny a to zejména v oblasti okolo 20-40kDa. Nebyl zjištěn rozdíl v rozmístění

proteinů na elektroforeogramech u pacientů na léčbě ve srovnání s nemocnými bez léčby či zdravými jedinci.

Statistické zpracování a hodnocení výsledků je na vysoké úrovni. K práci nemám závažnější připomínky je psána přehledně a bohatě doplněna tabulkami s konkrétními hodnotami a v přijatelné míře obrazovou dokumentací.

Z hlediska klinického využití mám následující dotazy:

1. Studie neprokázala charakteristický marker pro jednotlivá ledvinná onemocnění. Nabízí se otázka, zda léčebný postup ovlivňující progresi onemocnění nezmění vyšetřované spektrum močových proteinů natolik, aby bylo možné predikovat další postup onemocnění. Domnívá se proto doktorandka, že by toto vyšetření mělo být součástí biochemického ověření účinku léčby vybraných nefropatií?
2. Byla zjištěna charakteristická spektra pro jednotlivá ledvinná onemocnění. Je však známo, že průběh i histologicky definovaného onemocnění je individuální. Lze proto předpokládat, že i u stejných typů onemocnění může být močový nález individuálně rozdílný?
3. V první fázi vyšetření byl u nemocných s velkou proteinurií s moči odstraněn albumin. Lze očekávat validní výsledek hodnocení spektra i u nefropatií (např. tvz. nemoc malých změn-minimal change disease), které mají tvz. selektivní proteinurií (tj. albuminurií)?
4. Oponent se domnívá, že česky je vhodnější název Anderson-Fabryho či Andersonova-Fabryho choroba místo Andersonovo-Fabryho choroba.

Závěr: Práce Ing. Lucie Vojtové je originální, prokazuje praktické znalosti doktorandky a je doložena in extenzo dvěma impaktovanými publikacemi, které jsou podkladem disertace. Vedle toho je první autorkou sedmi prezentací s abstraktem v ČR i v zahraničí.

Doporučuji proto předloženou práci v uvedené podobě k obhajobě a získání titulu PhD za jménem.

V Praze dne 7.1 2012

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.