

Oponentský posudek

doktorské dizertační práce **MUDr. Ivana Šubrtu**:

VÝZNAM TROMBOFILNÍCH A IMUNOLOGICKÝCH FAKTORŮ V LIDSKÉ REPRODUKCI

Disertační práce je členěna obvyklým způsobem na část teoretickou, která je v tomto případě příhodně nazvána „Současný stav poznání“ a praktickou „Vlastní řešení a výsledky“. Úvod vhodným způsobem předkládá studovanou problematiku a zmiňuje prakticky okamžitou možnost klinického využití nových poznatků. Kapitola „Cíle práce“ je předsunuta ještě před úvod do problematiky a rozděluje studii do tří částí, kdy v první řadě se zabývá osmi antifosfolipidovými protilátkami, včetně klasických mutací genů pro proteiny hemokoagulačního systému – mutace G1691A pro koagulační faktor V, mutace v genu pro faktor II a posouzením významu v genu pro MTHFR C677T a A1298C. Ve druhé části studie se pak autor chce zabývat stanovením dalšího z protrombotických faktorů v genu pro inhibitor aktivátoru plasminogenu 1. Za nejvíce inovátorskou část studie je pak možno považovat posouzení zatím málo popsanych variant v genu pro protein Z – PROZ. Ve vlastních vyjmenovaných cílech bych se přimlouval za vynechání „publikace výsledků v impaktovaném periodiku“, což by mělo být cílem univerzálním, ale naopak bych citoval již zmíněné varianty v genu pro protein Z – PROZ.

Rozbor disertační práce:

Přehledová část, která zabírá o něco méně, než polovinu textu, je psaná srozumitelně a na potřebné odborné úrovni. Autor jednoznačně prokazuje výbornou orientaci v dané problematice. Po porodnicko-gynekologické části, zabývající se termíny jako jsou sterilita a infertilita, těhotenské ztráty, případně izolovaný spontánní potrat a jejich důsledky v populaci, přechází k příčinám habituálních potracení a opakovaných těhotenských ztrát, které vyčerpávajícím způsobem popisuje: příčiny chromozomální, anatomické, endokrinologické, imunologické a imunogenetické, infekční, faktory životního stylu, poruchy výběru embrya a přiznává poměrně velkou skupinu faktorů dosud idiopatických. Rozsáhlou kapitolami jsou pak literární přehledy antifosfolipidového syndromu a dědičných trombofilii jako potvrzených či předpokládaných reprodukčních ztrát. V těchto dvou kapitolách prokazuje autor svou velmi dobrou orientaci v dané problematice, protože jak správně prokazuje v závěrečném literárním přehledu, množství publikovaných prací je opravdu enormní a mnohé si vzájemně protirečí. Odborně je pojatá i závěrečná rešerše této části, týkající se perspektiv studií pro společensky závažnou problematiku opakovaných těhotenských ztrát.

Vlastní řešení a výsledky:

Metodologická část je velmi dobře a přehledně zpracována. Vlastní soubor byl tvořen 206 ženami se dvěma a více reprodukčními ztrátami, kdy byly vyřazeny všechny těhotné, u nichž se anamnesticky nebo dalším vyšetřením zjistila některá ze známých příčin potratu. I když z pohledu statistiky nejde o soubor významně velký a konečné závěry bude nutno získávat až porovnáním různých, nejlépe samozřejmě mezinárodních studií. Ale i přínos této práce se souborem zachyceným v průběhu uvedených 5 let, je možno považovat za velmi kvalitní. K jejímu podchycení jistě přispěla spolupráce s Poradnou reprodukční imunologie plzeňské Gynekologicko-porodnické kliniky vedené Prof. MUDr. Ulčovou-Gallovou, DrSc., která byla školitelkou v této předložené dizertaci. Kontrolní soubor obsahoval 84 fertálních žen. Velmi podrobně jsou dále na 16 stranách popsány jak imunologické, tak genetické analýzy, kde autor opět prokazuje své mimořádné znalosti v laboratorní problematice, které u klinických pracovníků – lékařů nebývají běžně vidět.

Výsledky a diskuse:

I když ve výsledcích mohl autor navazovat na vysoké množství prací, které hlavně v zahraničí byly na toto téma odpublikovány, vzhledem k velikosti jednotlivých souborů a preciznosti odvedené práce mohou být předložené závěry akceptovány jako významná součást mezinárodní mozaiky. Výsledková část je doplněna množstvím přehledných tabulek, a přestože nejsem odborník, domnívám se, že i statistické zpracování je na mimořádně dobré úrovni. Za opravdu přínosnou považuji diskuzi. Opět přehledně jsou probírány jednotlivé výsledky a zařazovány do kontextu se správně uvedenými citacemi. Na základě předložených výsledků je komentováno i společné doporučení České společnosti pro trombozu a hemostázu a Společnosti Lékařské genetiky ČLS JEP z roku 2010. Osobně za autorův největší přínos považuji řešení aktuální problematiky mutací PROZ ve vztahu k těhotenským ztrátám.

Po stránce formální je text přehledný, dobře členěný, prakticky zcela bez překlepů nebo chyb. Sám bych jen přivítal stránkování již od zvyklé 2. stránky ke zvýšení přehlednosti.

Aktuálnost řešené problematiky:

Problematika trombofilních mutací a antifosfolipidového syndromu je dlouhodobě diskutována a to nejenom v rovině teoretické, ale i se závažným klinickým dopadem a následnými finančními požadavky.

Dotazy:

1. Jak vidí autor trombofilní mutace a antifosfolipidový syndrom jako možnou příčinu primární nebo sekundární sterility?
2. V současné době jsme svědky silného tlaku ze strany komerčních společností na plošné vyšetřování trombofilních faktorů u uživatelů hormonální antikoncepce. Jaké spektrum vyšetření by autor považoval za adekvátní?

3. Mohla by metabolomika významně pomoci při řešení problematiky vzájemných působení jednotlivých vyšetřovaných faktorů?

Závěrečné hodnocení:

Autor v práci prokázal schopnost vědeckého přístupu ke studované problematice, správně si postavil cíle práce, zvolil dosažitelný vhodný soubor pacientek, laboratorně jej zpracoval, statisticky vyhodnotil a předložil výsledky a závěry. Svě výsledky a zkušenosti se mu podařilo publikovat v časopisech s IF.

Na základě svého kladného hodnocení **doporučuji kandidátskou disertační práci k obhajobě**. V případě jejího úspěšného obhájení pak, aby **MUDr. Ivanovi Šubrtovi byl udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph.D.** dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Olomouci, 26. listopadu 2013

Prof. MUDr. Jiří Šantavý, CSc.