

Posudek na doktorskou disertační práci MUDr. Olgy Kryštůfkové „BAFF (B-cell Activating Factor of the TNF Family) u nemocných s idiopatickými zánětlivými myopatiemi se zřetelem na autoprotilátkový profil

Disertační práce MUDr. Olgy Kryštůfkové se zabývá významným a velmi aktuálním tématem zaměřeným na analýzu role cytokinu BAFF v patogeneze idiopatických zánětlivých myopatií. Disertační práce má 59 stránek včetně 260 citací, jádrem práce je pak 8 publikací v přílohách. Dr. Kryštůfková je první autorkou ve 3 publikacích otištěných v impaktovaných časopisech, jedné publikace poslané do tisku a jedné publikace v recenzovaném českém časopise (Česká revmatologie). Články jsou otištěny v renomovaných časopisech s impakty pohybujícími se od 2,62 až po 12,81. (Ann Rheum. Dis.), kde prošly náročným recenzním řízením.

Disertační práce je psána přehledně, kvalitním jazykem, je logicky uspořádána. Velmi dobrou orientaci autorky ve studované problematice dokazuje už úvodní část, jasně a velmi dobře jsou definovány cíle práce. Materiál a metody jsou popsány stručně a jasně, nálezy jednotlivých studií jsou probírány s diskusí, autorka zde přímo konfrontuje své výsledky se současným stavem znalostí. Obecné závěry z jednotlivých studií pak shrnují a hodnotí přínosy do problematiky těchto závažných onemocnění.

Ráda bych vyzdvihla především zaměření disertační práce na složitou problematiku idiopatických zánětlivých myopatií a její přínos do diagnostických problémů těchto chorob, které mají tak různorodé klinické formy. Velmi důležitými původními výsledky disertační práce jsou důkazy o úloze cytokinů ovlivňujících B buňky v patogenetickém mechanismu myopatií: tj. cytokinu BAFF-zjištěná asociace jeho sérových hladin a exprese receptorů ve svalových infiltrátech u pacientů s různým stupněm svalového postižení i prokázaná účast dalšího cytokinu – visfatinu. Velmi důležitým nálezem v disertační práci je průkaz korelace výskytu autoprotilátek s hladinou cytokinu BAFF a jednotlivými klinickými formami onemocnění.

Autorce disertační práce bych ráda položila několik otázek:

1. Autoprotilátky se u některých revmatických chorob objevují už několik let před objevením se klinických příznaků choroby a mohou být využity k predikci. Jaká je situace u idiopatických zánětlivých myopatií např. u polymyositidy nebo dermatomyositidy?
2. Existují jiné biomarkery (kromě cytokinů a autoprotilátek), které by se daly využít k diagnostickým nebo prognostickým účelům?
3. Průkaz úlohy cytokinů v patogeneze naznačuje možnost terapeutického využití tj. blokáce cytokinů případně některých signálních drah monoklonálními protilátkami, které se úspěšně používají u jiných revmatických chorob (např. inhibice cytokinu BAFF Belimumabem). Jaká je současná situace s využitím biologické léčby u idiopatických zánětlivých myopatií?
4. V posledních letech se diskutuje vliv zevního prostředí na vznik imunologicky mediovaných chorob. Co je známo např. o vlivu kouření na tyto choroby.

5. V poslední době rozšířená léčba statiny je schopná indukovat některé formy myopatií. Je něco známo mechanismu vzniku těchto vedlejších účinků léčby?
6. U některých forem myopatií se objevují plicní komplikace. Jak se vysvětluje patogenetický mechanismus poškození plic u těchto typů revmatických chorob?

Závěrem lze konstatovat, že disertační práce MUDr. Olgy Kryštůfkové stejně jako autoreferát dokazují výbornou teoretickou připravenost autorky a její schopnost řešit aktuální vědecké problémy. Publikace, které jsou součástí disertační práce, prošly přísnou recenzí redakčních rad významných časopisů a tím podtrhují vysokou kvalitu a originalitu výsledků. Předložená disertační práce dokazuje, že Dr. Kryštůfková je přes pracovní zatížení klinického pracovníka schopná samostatné vědecké práce a představuje tak příklad lékaře s velkým zaujetím pro výzkum. Disertační práce splňuje všechny požadavky kladené na doktorskou disertační práci a doporučuji proto, aby se stala podkladem pro udělení titulu PhD.

V Praze 30. 8. 2018

Prof. MUDr. Helena Tlaskalová-Hogenová, DrSc.

Mikrobiologický ústav AVČR