

# ABSTRAKT

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění postihující centrální nervový systém. Přestože výzkum v diagnostice a léčbě tohoto závažného onemocnění dosahuje významných pokroků, etiologie RS zůstává neznámá. Ač v patogenetických mechanismech RS zůstává ještě mnohé k objasnění, porozumění mechanismům imunitně zprostředkovaného poškození složek centrálního nervového systému (CNS) u RS umožňuje nejen zavádění nových léků, které pozitivně modulují poškozující zánět, ale i pochopení imunitně zprostředkovaných onemocnění postihujících CNS v širším slova smyslu.

## Metody

Disertační práci tvoří obecný úvod a následuje komentovaný soubor autorských publikací týkající se proteomiky, lymfocytární populace u RS a disability. Studie 1: *Proteomic analysis of cerebrospinal fluid for relapsing-remitting multiple sclerosis and clinically isolated syndrome* byla provedena s cílem nalézt změny v nízkomolekulárním segmentu proteomu mozkomíšního moku (CSF) a zjistit jaké nativní peptidy a v jakém množství se nacházejí v mozkomíšní moku mezi pacienty s klinicky izolovaného syndrom (CIS) a relaps-remitentní RS (RR RS) oproti zdravé populaci. Studie 2: *Lymphocytes in the treatment with interferon beta-1 b* byla zaměřena na jednotlivé populace lymfocytů u nemocných s RS ve stádiu CIS nebo RR RS s cílem nalézt znaky, které jsou ovlivněny u nemocných léčených interferonem beta. Studie 3: *Lymphocyte populations and their change during five-year glatiramer acetate treatment* byla zaměřena na jednotlivé populace lymfocytů u nemocných s RS (CIS a RR RS) s cílem nalézt znaky, které jsou ovlivněny u nemocných léčených glatiramer acetátem (GA). Studie 4: *Srovnání účinnosti subkutánně podávaného interferonu beta-1a 44 µg, dimethyl fumarátu a fingolimodu v reálné klinické praxi, multicentrická observační studie* srovnávala účinnost subkutánně podávaného interferonu beta-1a 44 µg, dimethyl fumarátu (DMF) a fingolimodu u pacientů s RR RS u nemocných, kterým byla zahájena tato léčba do 90 dní od počátku relapsu v reálné klinické praxi v České republice.

## **Výsledky**

Ve studii 1 jsme identifikovali celkem 26 proteinů, které byly změněny oproti zdravým kontrolám. Ve studii 2 jsme prokázali signifikantní pokles na hladině významnosti 1 % u absolutních i relativních hodnot proteinu CD69, absolutních i relativních hodnot CD8 lymfocytů, celkového počtu leukocytů a absolutních hodnot NK buněk (natural killers – přirození zabíječi). Signifikantní pokles na hladině významnosti 5 % byl zjištěn u absolutní hodnoty lymfocytů, relativních hodnot CD4 lymfocytů, relativních hodnot CD3+/CD69+ buněk a absolutních hodnot CD8+/CD38+ buněk. Ve studii 3 jsme prokázali pokles absolutních i relativních hodnot buněk CD3+/CD69+, absolutních i relativních hodnot proteinu CD69, relativních hodnot buněk CD8+/CD38+ a relativních hodnot buněk CD38. Signifikantní vzestup byl zaznamenán u absolutních i relativních hodnot buněk CD5+/CD45RA+ a absolutních hodnot buněk CD5+/CD45RO+. Ve studii 4 jsme prokázali, že eskalace léčby na interferon beta-1a 44 µg, DMF i fingolimod příznivě ovlivňuje parametry změny EDSS (Expanded Disability Status Scale) a čas do dalšího relapsu.

## **Závěry**

Proteomická analýza identifikovala v mozkomíšním moku pacientů s RS proteiny, které mají významnou roli v počáteční aktivaci komplementu či k nevratné progresi RS. Výsledky studií ukázaly jednotlivé populace lymfocytů, které byly dlouhodobě ovlivněny léčbou interferonem beta a GA u nemocných s RS. Práce zaměřená na srovnání účinnosti subkutánně podávaného interferonu beta-1a 44 µg, DMF a fingolimodu v reálné klinické praxi prokázala, že eskalace léčby na interferon beta-1a 44 µg, DMF i fingolimod příznivě ovlivňuje parametry změny EDSS a čas do dalšího relapsu.