

Oponentský posudek disertace doktorského studijního programu MUDr. Ludmily Moszkorzové „Prolaktin a systémový lupus erythematosus“.

Disertace má 47 stran textu vč. dokumentace (2 obr., 3 grafy a 7 tab.) s 87 odkazy na literaturu a seznamem prací autorky. Čtyři z nich jsou přiloženy in extenzo, z nich tři jsou publikace v časopisech s IMPF (1x byla prvním autorem). Vlastní práce má klasické členění. Poměrně obsáhlý úvod má část věnovanou fyziologii a patofyziologii prolaktinu (PRL) a část, která je přehledovou systematikou kliniky systémového lupus erythematosus (SLE). Obě součásti úvodu svědčí o tom, že autorka prostudovala náročnou problematiku fyziologie, patofyziologie a kliniky spjaté s PRL v jejích složitých souvislostech, a rozumí ji. Významným přínosem pro pochopení patofyziologie a kliniky SLE jsou animální modely. Zajímalo by mě proto, zda byl PRL zkoumán také u NZBxNZW myši; pokud ano, tak s jakým signálem směrem ke klinické medicíně.

PRL je nepochybně významnou složkou neuroendokrinní a imunologické homeostázy. Dysbalance spjatá s hyperprolaktinémií (hyper-PRL) je už poměrně dlouho naléhavou výzvou k identifikaci jeho možného významu v etiopatogeneze a klinice autoimunitních nemocí, na prvním místě u SLE. Rozporuplnost dostupných dat byla pro autorku zřejmě limitujícím podnětem k tomu, aby usilovala vnést vlastní seriózně podloženou badatelskou zkušenost do vážné diskuze o spletité problematice PRL u SLE. Mohla v tom navázat na prioritní práce školitele (Ct.Dostál), které významně přispěly k rozpoznání PRL jako stresového hormonu. Cíle disertace jsou jednoznačně definovány otázkou o vztahu hyper-PRL k SLE a k jeho třem významným klinicko-laboratorním parametrům: aktivita, anti dsDNA protilátka a orgánové manifestace. Dílčí cíle jsou logicky zdůvodněny pracovní hypotézou.

Disertace Dr. Moszkorzové je založena na vysoce kvalitních metodických přístupech. Zkoumanou sestavou je 80 SLE nemocných, kteří jsou porovnáváni se dvěma soubory: 28 nemocných s autoimunitní chorobou mimo SLE a 27 zdravých osob. PRL byl šetřen RIA technikou s přísným dodržением metodických postupů, nezbytných pro seriózní klinická šetření tohoto stresového hormonu. Byly definovány v už zmíněných originálních pracích, na kterých se také autorsky podílela. Aktivita SLE byla hodnocena podle široce používaného systému SLEDAI. Ten umožňuje validní průřezové i longitudinální hodnocení SLE nemocných podle kumulativní hodnoty váženého skóre dílčích deskriptorů. Autoři systému statifikují aktivitu SLE podle násobků pěti (Bombardier C. et al.: Arthritis Rheum 35;1992:630-40). Zajímá mne proto, co vedlo autorku k arbitrární volbě aktivní/non-aktivní SLE podle skóre 4. Stanovení anti-dsDNA protilátek a statistické hodnocení odpovídá kvalitnímu standardu.


Výsledková část disertace je formulačně exaktním a dobře tabelárně/graficky doloženým výstupem provedených šetření s jednoznačnou odpovědí na otázky disertace. Za velmi cenné považuji to, že stresový charakter PRL byl jednoznačně doložen diferencovaně pro nemocné autoimunitními chorobami, tj. pro SLE i non-SLE pacienty zkoumaných sestav, neprojevil se však u zdravých kontrol. Dobře to reflektuje homestatickou labilitu u autoimunitních nemocí v pojetí, jak jsem už zmínil. Jde také o příspěvek k vysvětlení rozporuplnosti klinicko-laboratorních nálezů hyper-PRL u SLE. Šetření, prováděná za optimálně standardizovaných podmínek z hlediska kliniky, metodiky a evaluace umožnila získat data s maximálně možnou eliminací náhodně proměnných vlivů. Nepřekvapuje mě proto, že statistické hodnocení neprokázala hyper-PRL u 80 SLE v komparaci s kontrolami, ve vztahu k aktivitě, k anti-

dsDNA protilátkám a hodnoceným orgánovým manifestacím (NPSLE, LN). Považuji tyto výsledky za významný pozitivní přínos do mezinárodní vědecké diskuse o hyper-PRL u SLE. Zaslouhou Dr Moszkorozové byla s nimi seznámena odborná veřejnost publikacemi v časopisech s IMPF. V tomto kontextu mám následující otázky:

- mohou být hodnoty PLR významně ovlivněny nestejnou aktuální dávkou glukokortikoidů při léčbě SLE?
- byl u SLE s lupusovou nefritidou (LN) zkoumán vztah PRL a anti-nukleozomových protilátek?
- byl u SLE s postižením CNS (NPSLE) zkoumán vztah PRL a protilátek ribozomovému P proteinu?

Závěr:

MUDr. Ludmila Moszkorzová předložila kvalitní disertaci, jejíž výstupy jsou fundovaným přínosem k hodnocení prolaktinémie v patofyziologii a klinice systémového lupus erythematoses. Dílčí výstupy disertace byly publikovány v časopisech s IMPF. Připomínky oponenta mají doplňující a diskusní význam, a nikde nesnižují vědeckou validitu díla. Vzhledem k uvedenému konstatuji, že disertační práce prokazuje přepoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „PhD.“ za jménem.


Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
II. interní klinika
Fakultní nemocnice
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: hrncir@fnhk.cz

Hradec Králové 10. 5. 2007