



Oponentský posudek dizertační práce paní MUDr. Kristýna Bubová

Biomarkery zánětlivého poškození subchondrální kosti při axiální spondyloartritidě Univerzita Karlova v Praze

1. Lékařská fakulta

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předmětem disertační práce je klinický výzkum na poli axiálních spondyloartritid (axSpA) zaměřený na studium potenciálních biomarkerů vhodných pro časnou diagnostiku a monitoraci léčebné odpovědi. Práce odráží dlouholeté úsilí, Dle seznamu publikací, abstrakt a přednášek práce reflektuje více než pětileté badatelské úsilí a odborný zájem autorky.

Struktura disertační práce je založena na teoretickém úvodu a dokumentované vlastní výzkumné práci komentující šest zásadních publikací, které ze studované problematiky vznikly a byly všechny publikovány v časopisech s IF a tvoří přílohu disertační práce. MUDr. Bubová je 1. autorem u 2 těchto publikací, u ostatních publikací je součástí autorského kolektivu. Vlastní práce čítá 85 stran textu včetně citací, obrazové dokumentace a tabulek. Disertační práce je členěna do 11 kapitol.

Popis práce: V první části práce podává autorka rozbor současného stavu studované problematiky, shrnuje recentní poznatky o patogenezi axSpA, popisuje změny kostního metabolismu a homeostázy a zobrazovací metody zánětlivého poškození subchondrální kosti. Zmiňuje také klasifikační kritéria vyčleňující v této oblasti dvě jednotky- ankylozující spondylitidu (AS) a non-radiografickou axSpA (nr-axSpA). V teoretické části se také věnuje přehledu biomarkerů s potenciálem použití u axSpA, konkrétně ukazatelům metabolismu tkáňového pojiva (metaloproteinázy, tenascin, markery syntézy kolagenu, atd.), adipokinům (leptin, adiponektin, resistin), microRNA a proteinům tepelného šoku. Další část práce je věnována představení vlastního výzkumného projektu a jeho cílům, mezi které patří zejména studium rozdílu exprese zvolených biomarkerů u časné a pokročilé formy nemoci, výzkum případného vztahu k prognóze rychlejší strukturální progresi choroby a vztah k monitoraci aktivity nemoci a léčebné odpovědi. Vlastní práce se pak skládá z komentářů k jednotlivým publikacím, ve kterých autorka shrnuje metodiku a výsledky těchto prací.

Ty se věnují následujícím oblastem:

1. Rozdílu mezi axSpA a nr-axSpA dokumentovaným na vlastním kohortě nemocných
2. Degradacním produktům metaloproteináz a jejich asociacím s axSpA
3. Výzkumu role tanescinu jako markeru axSpA potenciálně odrážejícímu radiografickou progresi choroby



4. Studium adipokinu visfatinu jako potenciálního ukazatele aktivity choroby
5. Expresie microRNA a jejich roli v patogenezi axSpA
6. Rozdílu exprese Hsp90 u axSpA a zdravých kontrol a roli tohoto proteinu tepelného šoku ve vývoji strukturálních kostních změn.

V následující diskuzi pak autorka kriticky hodnotí získaná data a konfrontuje je s literárními prameny a shrnuje nejvýznamnější poznatky vyplývající z předložené práce.

Hodnocení práce: Jedná se o velmi aktuální problematiku. Za cenné nové informace relevantní z klinického a praktického pohledu považují zejména poznatky ukazující na rozdíly mezi axSpA a nr-axSpA. Ukazuje se, a autorka na to správně poukazuje, že nr-axSpA nelze mechanicky považovat za jistý předstupeň vývoje ankylozující spondylitidy, ale za svébytnou klinickou jednotku, které vykazuje oproti AS určité rozdíly, které se mohou promítnout do jiné prognózy, reakce na léčbu a mohou ovlivnit také volbu léčebného preparátu. Studium jednotlivých biomarkerů pak nepostrádá logiku jejich výběru, přesně stanovenou metodiku organizace sběru klinických dat, standardizace laboratorního vyšetření a interpretace nálezu v kontextu současného stupně poznání. Pozitivně také hodnotím širší mezinárodní spolupráci ve výzkumu biomarkerů, což z předložené práce vyplývá. Podíl autorky disertace na jednotlivých publikacích je zcela zřejmý.

Práce je psána čtivě, je přehledná, literatura je citována správně a dle mého názoru úplně. K dobré orientaci přispívá seznam zkratk specifické terminologie, jakož i kvalitně zpracovaný obsah.

Zásadní kritické připomínky nemám. Přivítal bych podrobnější výčet pozitivních výstupů práce, kterých je dost, jakož i závěry pro praxi. Překlepy či nepřesnosti (například str. 88 nesprávný popis seznamu publikací) jsou zcela ojedinělé a podobně jako předcházející připomínka nesnižují hodnotu předložené práce.

Dotazy:

1. Fekální kalprotektin je dobrý ukazatel aktivity IBD. Některé práce poukazují na prediktivní hodnotu sérového kalprotektinu jako nezávislého faktoru predikce spinální progresy spondyloartritid. Jsou k dispozici data poukazující na jeho rozdílnou expresi u AS a nr-axSpA? Máte s tímto markerem nějaká vlastní pozorování a zkušenosti?
2. Jak ovlivňují expresi Vámi zkoumaných markerů extraartikulární projevy SpA jakou je psoriáza, IBD či přední uveitida?



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



Závěr: Posuzovaná disertační práce obsahuje řadu nových poznatků. Dokládá vysokou erudovanost a orientovanost autorky v dané problematice a její velkou pečlivost při zpracování výsledků. Autorka přispívá tvůrčím způsobem k poznatkům ve zpracované oblasti výzkumu. Práce jednoznačně prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení vědeckého titulu Ph.D.

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
III. interní klinika FN a UP Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc

V Olomouci 27. září 2020

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., přednosta 3. interní kliniky - NRE
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6 | 779 00 Olomouc | T: 588 443 384
marcela.janu@upol.cz | marcela.janu@fnol.cz | www.lf.upol.cz