

Oponentský posudek disertační práce doktorského studijního programu MUDr. Kristýny Bubové „Biomarkery zánětlivého poškození subchondrální kosti při axiální spondyloartritidě“.

Axiální spondyloartritida (axSpA) je mnohostranně aktuální problém současné klinické i experimentální revmatologie s významným mezioborovým přesahem. Východiskem pro hodnocení axSpA jsou klasifikační kritéria ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society). Patologie zánětu sakroiliakálního skloubení (SIS) je v deskripci zobrazovací i klinické větve ASAS. Magnetická rezonance (MR) umožnila zobrazení aktivního zánětu SIS ještě před průkazem klasických radiografických změn SIS a vyčlenit tak časnou non-radiografickou formu axSpA (nr-axSpA). Vymezením pojmu nr-axSpA se otevřel prostor pro analýzu jeho epidemiologické a klinické charakteristiky vč. zásadně významného „window of opportunity“ a s tím spjatého komplexu biomarkerů na molekulární úrovni. Perspektivou cílené analýzy kandidátních biomarkerů je bližší poznání patogenních mechanismů aktivity a tkáňového poškození už na úrovni časné nr-axSpA, včasnější start terapie a předpoklad lepší dlouhodobé prognózy.

Východiskem disertační práce (DP) pí. MUDr. Kristýny Bubové je skutečnost, že doposud nebyl jednoznačně identifikován biomarker časné diagnostiky, monitorování aktivity a predikce prognostické závažnosti axSpA, a zejména biomarker s významem už v době záchytu nr-axSpA. Disertantka přistoupila ke studiu biomarkerů u axSpA, respektive nr-axSpA, v rámci SpA pracovní skupiny Revmatologického ústavu (RÚ) v Praze. Umožnilo jí to využít nadstandardní možnosti tohoto pracoviště jak klinicky v ambulanci pro časné spondyloartritidy, tak radiograficky vč. MR a laboratorně v experimentální bázi RÚ. Efektivní průběh práce na tématu DP jí umožnil v letech 2015-2020 7 dílčích výstupů v časopisech s IF, z toho 2x v pozici 1. autora, a dalších 6 publikací v časopisech bez IF, určených hlavně pro odbornou veřejnost v ČR.

DP pí. MUDr. Kristýny Bubové má obvyklou strukturu od celkového přehledu o SpA, přes pracovní hypotézu a definici dílčích cílů až k výstupům, které jsou obsahovou podstatou publikací v časopisech s IF s přílohami in extenso, rámcovou diskusí a závěr. Těžištěm vstupního přehledu jsou patogenní mechanismy u axSpA, didakticky velmi zdařilá stať o

zobrazování SIS metodou MR a rozbor biomarkerů, které jsou předmětem DP. Nezbytnou součástí každého přehledu o SpA je letitý příběh o HLA-B27 a stále virtuálních artritogenních peptidech. Prevalence SpA v populaci sice kopíruje prevalenci HLA-B27, ale týká se jenom zlomku HLA-B27 pozitivních jedinců. Na úrovni klinické epidemiologie a modelů u transgenních myší se zdá být perspektivní analýza poruch ve skladbě trimolekulárního komplexu HLA-B27 (Powis SJ, Colbet RA: *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1057-59) a tím i otázka o jeho současném „State of the Art“. Zvláště aktuální je navíc to, že podle některých studií je HLA-B27 mediátorem protekce některých virových infektů, např. hepatitidy C (via akcelerovaná clearance viru), HIV aj., což indukuje otázku rezistence HLA-B27+ osob i na covid-19 (Gneita TA, Kenawy SA: *Eur J Rheumatol*;2020, ahead of print).

Volba biomarkerů se v DP neomezuje na biomarkery aktivity, ale je sofistikovaně cílená i na indikátory tkáňového poškození. Podstatou změn, zjišťovaných u nr-axSpA metodou MR, je tuková metaplázie, a považují proto za zvl. důležitou pozornost, která byla věnována visfatinu. U nr-axSpA tak byla např. zjištěna signifikantní pozitivní korelace mezi hodnotami visfatinu a kompozitního ukazatele celkové aktivity BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) s hodnotou aktivity $r=0,58$, $p=0,011$. Tato skutečnost posouvá stanovení visfatinu do pozice kandidátního biomarkeru prognózy a jejího ovlivnění včasnou terapií. Patogenní mechanismy u axSpA jsou vynikajícím způsobem doloženy významem chaperonů při analýze proteinů tepelného šoku (HsP). Příkladem citlivé detekce zánětlivé aktivity už v časně fázi axSpA jsou data o endogenním ligandu TLR4 (toll like receptor) tenascin C. Obdobně významné jsou i další, vesměs průřezové, analýzy zkoumaných biomarkerů. Lze předpokládat, že pacienti s axSpA, jsou v ambulanci pro časně SpA v RÚ sledování dlouhodobě; indukuje to otázku po „case-control“ výstupech v určitých časových intervalech.

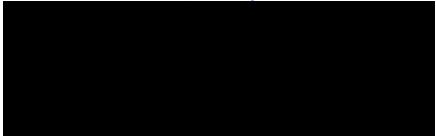
Výstupy DP pí. MUDr. K. Bubové nemají jenom laboratorní, ale také klinickou rovinu. Příkladem je originální pozorování významně častější periferní artritidy u nr-axSpA než u ankylozující spondylitidy (AS) s vyjádřením podle počtu bolestivých (TJC) a oteklých (SJC) kloubů: šlo přitom o epizodické (resp. repetitivně epizodické) nebo spíše dlouhodobé (popř. progredientní) projevy? Nutno dodat, že všechny otázky oponenta jsou míněny jako podnět

k diskuzi o dílčích aspektech DP, jejíž součástí prošly kompletně oponenturou „peer review“ časopisů s IF, ve kterých byly publikovány.

Závěr

Doktorská disertační práce pí. MUDr. Kristýny Bubové je vědecky exaktním výstupem víceleté badatelské práce v oblasti patofyziologie a kliniky axiálních spondyloartritid. Hlavní přínos je v tom, že obsahuje řadu prioritních poznatků už na úrovni non-radiografické detekce aktivního zánětu sakroiliakálního skloubení jak v sofistikovaném spektru biomarkerů, tak i v klinickém obraze. Všechny výstupy byly publikovány v renomovaných časopisech s IF; u části z nich je disertantka v pozici 1. autora. Připomínky oponenta mají diskusní význam a nikde nesnižují hodnotu díla. Posuzovaná disertační práce obsahuje výsledky s významem pro další rozvoj zkoumané problematiky v klinické i experimentální revmatologii a zejména jednoznačně prokázala předpoklady pí. MUDr. Kristýny Bubové k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „PhD“ za jménem.

Hradec Králové, 17. 9. 2020


prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.

II. interní GE klinika LFUK a FN

Fakultní nemocnice

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

E-mail: zbynek.hrncir@fnhk.cz