



Lékařská fakulta  
Univerzity Palackého  
v Olomouci

III. interní klinika –  
nefrologická, revmatologická  
a endokrinologická

## Oponentský posudek disertační práce

### „Patogeneze a hodnocení aktivity neuropsychiatrického systémového lupus erythematoses“

**Studijní program:** Fyziologie a patofyziologie člověka

**Autorka:** Veronika Balajková

**Školitel:**

**MUDr. Marta Olejárová, CSc.**

Revmatologický ústav

Klinika revmatologie 1. LF UK

Na Slupi 4

128 50 Praha 2

Disertační práce doktorky Balajkové se zabývá výzkumem neuropsychiatrických manifestací systémového lupus erythematoses (NPSLE). NPSLE je stále významný klinický problém, který vedle lupusové nefritidy představuje druhou nejzávažnější manifestaci choroby. Struktura disertační práce je založena na teoretickém úvodu, dokumentované vlastní výzkumné práci a přílohách, které zahrnují mimo použitých dotazníků 4 publikace vztahující se přímo k dané problematice. Vlastní text čítá 123 stran, 12 tabulek a 23 obrázků. Autorka uvádí k vlastnímu textu habilitační práce přes 250 citací. Text disertační práce je zvykle členěn na abstrakt, úvod, definici hypotéz a cílů práce, výsledky, diskuzi, použité zkratky, literaturu, seznamy publikací a přílohy.

V úvodu práce podává autorka rozbor současného stavu studované problematiky, shrnuje klasifikaci NPSLE a rizikové faktory jeho vzniku. Věnuje se etiopatogenezi choroby, vlivu genetiky, ischemických a zánětlivých procesů v CNS a autoprotilátkám, které se s NPSLE mohou pojít. V další části pak rozebírá možnosti diagnostiky choroby, kterou rozděluje na vyšetření cytologie mozkomíšního moku, biochemické, protilátkové analýzy, vyšetření astroglálních či neuronálních degradačních produktů a na zobrazovací metody. Samostatnou kapitolu věnuje pak možnostem proteomiky s analýzou exprese proteinových profilů a proteinových interakcí. Stručně se také zabývá terapií NPSLE.



Definuje hypotézy a cíle disertační práce, což je výzkum imunologických a molekulárních markerů choroby ve skupinách nemocných s nejčastějšími fenotypy NPSLE.

V kapitole věnované metodice pak popisuje populace zkoumaných subjektů s NPSLE, zdravé kontroly, nemocné s roztroušenou sklerózou, které využívá pro srovnání některých nálezů. Popisuje zde také prováděné laboratorní analýzy vzorků krve, metody měření sérových hladin slabého induktoru apoptózy TWEAK, baterie cytokinů a chemokinů a lehkého řetězce neurofilament ve vzorcích séra i mozkomíšního moku jakož i proteomické profilování 270 cílových proteinů pomocí kapalinové chromatografie spojené s hmotnostní spektrometrií. Zmiňuje využití magnetické rezonance pro hodnocení porušení hematoencefalické bariéry v T1 váženém obraze po podání gadolinia

Ve výsledkové části pak prezentuje jednotlivé studie:

1. Porovnání hladin TWEAK u nemocných se SLE, NPSLE a zdravých kontrol
2. Porovnání hladin cytokinů a chemokinů v séru a likvoru u nemocných s NPSLE, se SLE bez neuropsychiatrických manifestací a u roztroušené sklerózy
3. Porovnání hladin lehkého řetězce neurofilament (NfL) v séru a likvoru jako degradačního produktu poškození CNS u nemocných s NPSLE, se SLE bez neuropsychiatrických manifestací a u kontrol
4. Proteomická analýza NPSLE, s SLE bez neuropsychiatrických manifestací a u roztroušené sklerózy

V části věnované diskuzi pak rozebírá své nálezy ve vztahu k přecházejícím výzkumům dané problematiky.

Za hlavní přínos práce lze považovat nálezy zvýšené likvoré exprese IL-6, MCP-1 a INF $\gamma$  u NPSLE oproti kontrolám, vyšší exprese IP-10 v séru a zvýšené sérové hodnoty NfL jako markeru neurálního poškození. Byla také zjištěna nadměrná exprese 8 proteinů pomocí proteomické analýzy.

Hodnocení: Jedná se o aktuální tematiku. Hypotéza je jasně formulována a cíle práce jsou správně definovány. Zvolené metody, velikosti zkoumaného souboru a zvolené statistické metody odpovídají cílům práce. Výsledky jsou přehledně formulovány. Práce je psána čtivým jazykem. Literatura je citována konzistentně dle přijímané konvence. Grafy a tabulky jsou přehledně popsány. Závěry jsou jasně formulované a cíle práce je možno považovat za splněné. Autorka přispívá tvůrčím způsobem



k poznatkům ve zpracované oblasti výzkumu. Jako první autor publikovala dvě velmi pěkné publikace v časopisech s IF, je součástí týmu, který se danou problematikou intenzivně zabývá. Autorka také publikovala v českých periodicích.

Zásadní kritické připomínky nemám, na straně 39 části označené 5.1.4. a 5.1.5. mají stejné názvy, zřejmě se jedná o chybu. Překlepy jsou zcela ojedinělé. Některé grafy a obrázky jsou horší kvality a špatně čitelné (strana 84).

K práci mám dva dotazy:

- a) Jak ovlivňuje hladinu zkoumaných cytokinů, TWEAK a NfL imunosupresivní terapie? Měli jste možnost sériového vyšetření hladin alespoň u některých pacientů v průběhu terapie?
- b) Velká část neuropsychiatrických manifestací SLE souvisí s přítomností antifosfolipidových protilátek. Lišily se exprese sledovaných markerů u pacientů s antifosfolipidovými protilátkami a bez nich?

Závěr: Posuzovaná disertační práce obsahuje řadu cenných poznatků, které obohacují pohled na problematiku exprese molekulárních markerů u NPSLE. Práce svědčí o výborných teoretických znalostech zkoumané problematiky a o schopnosti aplikovat je v konkrétní situaci (sestavení souboru, volba metodik, schopnost interpretace výsledků). Tato práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a doporučuji přijat ji v předložené formě a na jejím základě po projednání, úspěšném absolvování oponentského řízení a splnění zákonných podmínek udělit titul PhD.

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

III. interní klinika FN a LF UP Olomouc

I.P.Pavlova 6

772 00 Olomouc

Olomouc, 24.2.2025