

Oponentský posudek disertační práce

MUDr. Martiny Šterclové

Chemokiny a jejich receptory v patogenezi fibrotizujících plicních procesů

Práce se zabývá studiem chemokinových receptorů exprimovaných na lymfocytech získaných z bronchoalveolární laváže (BALT) u plicních onemocnění - sarkoidóza, exogenní alergická alveolitida (EAA) a idiopatická plicní fibróza (IPF). Školitelem je doc. MUDr. Ilja Štříž, CSC z pracoviště Klinické a transplantační imunologie IKEM, kde byla provedena část laboratorních stanovení. Další experimenty byly provedeny v laboratoři Oddělení imunologie ve Fakultní Thomayerově nemocnici. Pacienti zařazení do projektu jsou z ambulancí pracoviště MUDr. Šterclové – Pneumologická klinika 1.LF UK a FTN Praha.

Téma práce je zaměřené velmi prakticky, rozlišení jednotlivých typů intersticiálních plicních chorob je podle dosavadních vyšetřovacích metod pro pneumology velmi obtížné, nicméně velmi důležité vzhledem k prognóze onemocnění, léčbě a režimovým opatřením (EAA). Důkazem aktuálnosti tématu jsou i 3 práce otištěné v časopisech s IF, kde je kandidátka jednou prvním a dvakrát druhým autorem. Nicméně i další práce v časopise s IF, kde je MUDr. Šterclová prvním autorem, se zabývá vyšetřením BALT u EAA. Po této stránce považuji podmínky k obhajobě za splněné.

Samotná práce začíná velmi pečlivě zpracovaným teoretickým úvodem, kde jsou didakticky velmi precizně, někdy možná až příliš podrobně, zpracovány klinický obraz, diagnostika, léčba a patogeneze vybraných forem intersticiálních plicních procesů. Literární úvod do problematiky je pak doplněn základními charakteristikami cytokinů, zvláště chemokinů, a jejich významu v patogenezi vybraných plicních nemocí. Úvod je zpracován na 54 stránkách s dostatečným počtem citací, doplněn řadou tabulek a vlastních obrázků. Následuje vlastní pozorování autorky s pečlivě zpracovaným klasickým členěním a bohatou diskusí. Celkově je disertační práce zpracovaná na 91 stránkách a doplněná 3 přílohami publikovaných prací autorky.

Cílem práce bylo studium chemokinového prostředí v BALT (IP-10, I-TAC, IL-8, ENA-78 a VEGF) a jeho porovnání s klinickým obrazem a radiologickým nálezem a exprese chemokinových receptorů (CXCR2, CXCR3 a CCR3) na CD4+ T lymfocytech doplněné vyšetřením polymorfismu genů pro vybrané cytokiny. Studie probíhala v letech 2006-2008 a celkem bylo vyšetřeno 280 nemocných s podezřením na intersticiální postižení, z toho u 46 pacientů byla následně stanovena jedna ze studovaných diagnóz a ti pak byli dále vyšetřeni.

Hlavní dosažené výsledky:

- 1) Průkaz vyšší exprese CXCR3 na CD4+ T lymfocytech v pozitivní korelaci s HRCT alveolárním skóre, což by mohlo odpovídat aktivní alveolitidě v dominujícím Th1 cytokinovém prostředí
- 2) Průkaz korelace exprese CCR3 na CD4+T lymfocytech s HRCT intersticiálním skóre, tedy převahu Th2 cytokinového prostředí u fibrotizujících procesů, což by mohlo být důležité pro změnu léčebných postupů u těchto nemocných
- 3) Průkaz pozitivní korelace koncentrace VEGF v BALT s vitální kapacitou a hodnotami plicní difúze u nemocných, což by mohlo označit tento cytokin za prognosticky příznivý marker
- 4) Vyslovení hypotézy o možnosti rozdílné úlohy IL-8 v patogenezi IPF a EAA

Všechny dosažené výsledky jsou velmi pečlivě diskutovány a to i s ohledem na poměrně malé skupiny vyšetřovaných, které se ještě rozdělují podle stádia nemoci nebo jeho aktivity. Na závěr autorka doporučuje vyšetření CCR3 na CD4+T lymfocytech a VEGF jako biomarkerů k identifikaci nepříznivých forem onemocnění.

Autorce bych ráda položila následující otázky:

- 1) Na str. 58 v tabulce číslo 13 jsou uvedeny hodnoty exprese chemokinů na CD4 jako poměr CD4/CXCR3 ? Většinou se uvádí exprese znaku v hodnocené subpopulaci.
- 2) Vzhledem k tomu, že studie probíhala v letech 2006-2008 a že se jedná o pacienty z ambulance Vašeho pracoviště, zajímalo by mne, zda jste měla možnost ověřit své hypotézy v průběhu dalšího sledování pacientů.

Závěr

Práce je postavena na podrobném zkoumání poměrně unikátní skupiny nemocných s jasně definovanými hypotézami a také s výhledem na možnost aplikace výsledků v klinické praxi. Doporučuji, aby disertace byla přijata jako podklad k udělení vědecké hodnosti PhD.


MUDr. Helena Marečková, CSc

Ústav imunologie mikrobiologie 1.LF UK Praha

V Praze, dne 29.8.2009