

Oponentský posudek disertační práce

Chemokiny a jejich receptory v patogenezi fibrotizujících plicních procesů

Autor: Martina Šterclová

Oponent: Doc. Mudr. Jaromír Musil PhD

Cílem posuzované práce je porovnat chemokinové prostředí v BALT u nemocných se sarkoidózou, exogenní alergickou alveolitidou (EAA) a intersticiální plicní fibrózou (IPF). Dále vyšetřit vztah mezi koncentracemi chemokinů v BALT, a stupněm postižení vyjádřeným jednak radiologickým obrazem, tak ventilačními parametry nemocných. Dále se autorka zaměřila na expresi receptorů pro tyto chemokiny na CD4+T lymfocytech získaných v BAL. Byl zjišťován i polymorfismus genů pro vybrané cytokiny. U pacientů s prokázanými polymorfizmy byl porovnáván i jejich vztah ke koncentraci chemokinů v BALT.

Autorka si položila otázku, zda může mít chronická EAA podobné chemokinové prostředí zejména s ohledem na angiogenní a angiostatické faktory jako IPF.

Disertační práce tvoří ucelený celek 91 stránek textu, 16 stránek literatury 133 citací a 3 přílohy, což jsou články publikované autorkou nebo jako spoluautorkou v impaktovaných časopisech, 9 obrázků, 21 tabulek, 4 grafy.

Je logicky oddělen úvod, vlastní práce a přílohy (práce publikované autorkou jako první nebo jako spoluautorka v impaktovaných časopisech). Práce je psána spisovnou češtinou s minimem překlepů.

Grafy i obrázky jsou přehledné a vhodně doplňují text.

V úvodu jsou popsána studovaná intersticiální onemocnění (sarkoidóza, exogenní alergická alveolitida a idiopatická plicní fibróza). U všech těchto onemocnění je probrána etiopatogeneze, příznaky a průběh, diagnostika, radiologický obraz, funkční vyšetření, krevní testy, bronchoalveolární laváž, histopatologické změny a terapie.

Dále je uveden přehled cytokinů a chemokinů včetně mechanismů jejich působení a vlivu na imunitu. Podrobně se zabývá autorka ve své teoretické stati CXC chemokiny a jejich receptory v patogenezi IPF, sarkoidózy a EAA.

Cíl a úvodní hypotéza jsou jasně stanoveny. Je zde podrobně popsána metodika, která bude použita v řešení těchto úkolů.

Autorka na souboru 22 nemocných se sarkoidózou, 16 nemocných s EAA a 8 nemocných s IPF provedla cytologické a cytometrické vyšetření v BALT a rovněž stanovení chemokinů IP-10, I-Tac, IL-8, ENA-78, VEGF. Tyto výsledky byly porovnány se skórovacím systémem podle HRCT. Rovněž byly sledovány genové polymorfismy. Korelace mezi alveolárním skóre byla nalezena pouze u nemocných s EAA mezi procentuálním zastoupením CD4+T lymfocytů v BALT, CXCR3 expresí na těchto lymfocytech. Pro intersticiální HRCT skóre byla nalezena pozitivní korelace s expresí CCR3 na CD4+T lymfocytech v BALT. Mezi funkčními parametry byla nalezena negativní korelace mezi CCR3 expresí na CD4+T lymfocytech a TL_{CO} v procentech náležité hodnoty. Další výsledky zahrnují stanovení cytokinových polymorfismů a jejich porovnání podle diagnóz a alveolárním a intersticiálním skóre.

Autorka si dobře uvědomuje, že nelze z etických důvodů získat BALT od zdravých dobrovolníků. Chybí proto kontrolní skupina. Rovněž limitující je omezený počet nemocných v jednotlivých skupinách.

Otázky a připomínky

1. Na základě jakých kritérií byli nemocní vybráni? Co je to diagnostický program?
2. Proč byli do studie zařazeni i kuřáci? Nemohl soubor vzniknout i bez zařazení kuřáků?
3. Proč nebylo možno získat větší soubor nemocných?
4. V tabulce č.12 demografická data ve studijní skupině. Bylo by vhodné uvést, zda se uvedené údaje signifikantně liší
5. Proč byl pro stanovení koncentrace chemokinů v BALT a k posouzení vztahu mezi jejich koncentrací, expresí chemokinových receptorů, ventilačními

parametry a obrazem choroby vybrán menší soubor nemocných, než je uveden v úvodu?

Závěr:

Posuzovaná disertační práce je originální v tom, že se zabývá studiem korelace exprese chemokinových receptorů s radiologickým obrazem choroby. Výsledky této práce již byly publikovány nebo byly přijaty k otištění v impaktovaných časopisech.

Při celkovém zhodnocení pokládám práci jak formou, tak obsahem za cennou studii a plně ji doporučuji jako podklad pro disertační řízení.

V Praze dne 30.7.09

Doc.Mudr.Jaromír Musil PhD

Universita Karlova

2.Lékařská fakulta a

Fakultní nemocnice Motol

Pneumologická klinika

