

## Oponentský posudek doktorské disertační práce

MUDr. Ladislava Šenolta

Význam vybraných biomarkerů v hodnocení a patogenezi osteoartrózy a revmatoidní artritidy

Posudek vychází z předložené disertační práce a autoreferátu

Téma práce zahrnuje aspekty teoretické i prakticky významné pro porozumění patogenezy kloubních onemocnění. Zabývá se hledáním relevantních markerů osteoartrózy a revmatoidní artritidy pro stanovení diagnózy, diferenciální diagnózu, nebo pro posouzení progresu onemocnění či efektivity léčby. Význam studovaných markerů však spočívá také v identifikaci jejich úlohy v patogenetickém procesu onemocnění a tím i v hlubším poznání fyziologie a patofyziologie kloubů.

Práci tvoří jeden svazek a sestává ze 45 stran textu standardně členěného (úvod, cíle práce, metodika, výsledky, diskuse, závěr). Připojen je seznam použité literatury se 162 vesměs recentními citacemi a seznam vlastních publikací se vztahem k problematice disertace. Výsledky jsou dokumentovány dvěma mikrofotografiemi, čtyřmi tabulkami a 13 grafy.

V úvodu autor stručně shrnuje poznatky o osteoartróze a revmatoidní artritidě. V další části pak podrobně rozebírá a klasifikuje některé biologické markery těchto onemocnění. Vychází z popisu syntézy a degradace komponent kosti, kloubní chrupavky a synoviální membrány a hledá vhodné chemické sloučeniny, u kterých by stanovením jejich aktivit v plasmě či moči bylo možné usuzovat na stadium a intenzitu kloubního onemocnění. Obdobně autor uvažuje o nespecifických markerech zánětu či markerech autoimunitního procesu. V další části úvodu se autor soustřeďuje na dva vybrané biomarkery charakteru metabolitů kloubních komponent, na signální molekuly aktivující transkripční faktory proteinů ovlivňujících kostní remodelaci a imunitní procesy a na látku charakteru kalcium vázícího proteinu, která zasahuje do nitrobuněčné komunikace.

Jako cíle práce si pak autor stanovuje analýzu vybraných faktorů u osteoartrózy a revmatoidní artritidy a zhodnocení jejich diagnostického a prognostického potenciálu. Dalším cílem pak bylo hlubší porozumění významu sledovaných látek v patogenetickém procesu kloubního onemocnění.

Popis metodik zahrnuje kriteria výběru pacientů a kontrolních skupin, způsob odběru biologických vzorků i stručný popis laboratorních postupů. Kapitulu doplňuje výčet statistických metod, použitých při analýze výsledků.

Rozsáhlá část předložené disertace (11 stránek) je věnována popisu výsledků. V tabulkách, sloupcových grafech a v korelačních křivkách je zachycen vztah jednotlivých biomarkerů ke klinickým parametrům studovaných onemocnění. V diskusi pak autor sleduje účast a úlohu jednotlivých biomarkerů v rozvoji kloubní poruchy i možnosti jeho využití v diagnostice. Závěry pak stručně shrnují výsledky i diskusi.

Předložená disertace má klasické uspořádání a je pečlivě zpracována. Lze vytknout jen některé formální nedostatky:

1. Po podrobném úvodu následují cíle práce, na které pak později navazuje část výsledková. Postrádám však jasně formulovanou vědeckou hypotézu, z ní vyplývající otázky a teprve pak logicky navazující cíle práce. Tento postup, který by svědčil o plném zvládnutí vědeckého myšlení, by se pak měl zobrazit i v diskusi a závěrech. Zde by na základě předložených výsledků autor platnost své vědecké hypotézy buď prokázal, či neprokázal.
2. Autor by měl vymežit podíl vlastní práce. Není jasné, zda sám zpracovával laboratorní testy, prováděl imunohistochemickou analýzu, odebíral biologický materiál, aktivně se účastnil klinických pozorování a rentgenových vyšetření.
3. Popis metody imunohistochemického zobrazení proteinu S100A4 je velmi stručný a pravděpodobně není zcela přesný (str. 24). Rozhodně by neumožnil kontrolovat (opakovat) tuto metodu.
4. Práce je napsána dobrou češtinou s minimem překlepů. Vyskytují se však i výrazy „laboratorního slangu“, jako na příklad ... byl rozpuštěn v bufferu (str. 24), kolona byla termostátovými (str. 24). Také je asi stále nevhodné užívat pojmu „rasa“ (... koncentrace markerů je ovlivněna rasou - str. 6).
5. Seznam literatury není řazen abecedně, ale podle pořadí výskytu citace. Tento poněkud neobvyklý způsob značně ztěžuje hledání jednotlivých prací. Číslování prací je běžné a vpisování čísel místo jmen autorů užitečné, obvykle je však spojeno s abecedním uspořádáním citovaných prací.
6. Chybí samostatný seznam zkratk.

7. Závěry (shrnutí) jsou psány velmi stručně a mají spíše charakter souhrnu. Souvisí to s již zmiňovanou absencí pracovní hypotézy.

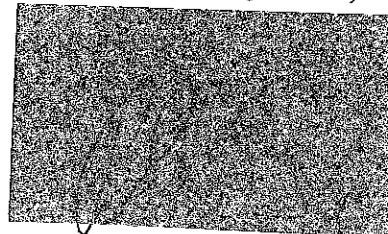
V rámci hodnocení disertace bych chtěl znát názor autora na následující otázky:

1. U některých nálezů je slovně vyjádřen i rozdíl mezi skupinou mužů a žen. Jsou tyto rozdíly u všech sledovaných parametrů, či pouze tam, kde je to v práci zmíněno? Projeví se menopauza u žen?
2. Jako součást mechanismu zánětu je uvažován „oxidační stress“ (str. 40). Pojem není vysvětlen, zajímaly by mne tedy jaký je jeho podíl v studovaných patogenetických mechanismech a zda by se projevil i jako samostatný podnět?
3. Obrázek 9 přináší mikrofotografie imunohistochemické analýzy výskytu proteinu S100A4. Fotografie jsou velmi malé, přesto však se zdá, že odhlédneme-li od použité metody, je studovaná tkáň v obou případech zcela odlišná. Jde o výsledek odlišného patogenetického procesu u obou chorob, nebo je tkáň jiného původu nebo např. jiného stáří?

Závěr:

Předložená doktorská disertační práce „Význam vybraných biomarkerů v hodnocení a patogenezi osteoartrózy a revmatoidní artritidy“ MUDr. Ladislava Šenolta vymezené úkoly splnila. Její téma je vědecky aktuální a její výsledky mohou mít pro výzkum v oblasti fyziologie a patofyziologie obecnou platnost. Práce dokládá vědeckou erudici disertanta i jeho schopnost cílevědomě sledovat logicky koncipovaný a pečlivě propracovaný výzkumný projekt. Protože předkládaná práce splňuje podmínky disertační práce stanovené v kapitole VI, §2 odst. 1 Řádu postgraduálního doktorského studia biomedicíny a §47 odst. 4 Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb., doporučuji, aby MUDr. Ladislavu Šenoltovi byl na jejím základě po úspěšné obhajobě udělen akademický titul „doktor“ (PhD za jménem).

V Praze dne 17. dubna 2006



Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.