

Oponentský posudek disertační práce doktorského studijního programu MUDr. Markéty Fojtíkové „Imunogenetické a hormonální predispoziční markery systémových revmatických onemocnění, zejména systémového lupus erythematoses“

Oponovaná disertační práce má 73 stran textu vč. 12 tab. a 3 obr., seznam citované literatury (253 položek, vesměs z recentních čísel časopisů s IF) a 6 příloh s publikacemi disertandky in extenso v časopisech s IF v rozmezí 1,512 až 8,111 z let 2007 až 2010, které jsou podkladem disertační práce; u pěti z nich je MUDr. M. Fojtíková prvním autorem.

Text disertace má dvě části: review studované problematiky a vlastní výzkum designovaného tématu. Přehledová část má oddíl zaměřený na patofyziologii autoimunity vč. možností její predikce a oddíl zaměřený na systematiku zkoumaných revmatických autoimunitních nemocí: oba oddíly reflektují „State of the Art“ 2011 této tematiky. V rozboru patofyziologie autoimunity mě zaujal mj. akcent na pohlavní dimorfismus, zvl. s ohledem na estrogény a prolaktin (PRL). Některá pozorování z poslední doby obohatila koncept dimorfismu o rovinu mikrochimerismu. Příkladem jsou pacientky s revmatoidní artritidou (RA), které získaly cestou mikrochimerismu, tzv. sdílený epitop, a s tím související predikci pro prognostická rizika (Yan Z et al.: *Arthritis Rheum* 2011; 63: 640-644). Při zaměření disertace na systémový lupus erythematoses (SLE) se nabízí otázka o významu mikrochimerismu také u této nemoci. SLE dominuje i v nozografické systematice přehledové části díla. Vysoce cením jeho obsahovou kvalitu, formulační přesnost a didaktickou sdělnost. V části o imunopatologii SLE by si možná zasloužilo zmínku deficitní clearance apoptotického materiálu a v klinickém hodnocení systém zaměřený na evaluaci poškození SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index for SLE podle Gladman et al.: *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-369). Kvalitní je také informativní přehled o RA, psoriatické artritidě (PsA), systémové sklerodermii (SSc) a zánětlivých myopatiích; je plně dostačujícím vstupem k výzkumné části, která pojednává o těchto chorobách.

Úvodem k badatelské části disertace jsou pracovní hypotézy. První z nich je založena na předpokladu, že zvýšená vnímavost ke zkoumaným nemocem je imunogeneticky determinována určitými polymorfismy. Ve vztahu k SLE a PsA je práce zaměřena na mikrosatelitový polymorfismus v transmembránové části genu MIC-A, ve vztahu k SLE, PsA, SSc, RA a zánětlivým myopatiím na funkční polymorfismus mimohypofyzárního promotoru

PRL genu v pozici -1149 G/T. Jsou tím dány i dílčí cíle, které mj. zahrnují epidemiologickou imunogenetickou sondu, prioritní v české populaci. Další pracovní hypotéza vychází z patofyziologie PRL u RA a je zacílená na změny hladin PRL v séru a v kompartmentu synoviální tekutiny (ST) jako možného biomarkeru aktivity a poškození.


V komentáři k metodické části je třeba zdůraznit to, že k analýzám byly využity biologické vzorky početných kohort nemocných, jež byly pro tento výzkum k dispozici v deponátech Experimentálního oddělení RÚ Praha: např. u SLE šlo o 156, u zánětlivých myopatií o 115 nemocných. Metody genetických analýz a stanovení hladin PRL odpovídají mezinárodním normám. U PRL cením to, že odběry byly prováděny v diurnálně definovaném časovém rozmezí a způsobem, který minimalizuje riziko stresového nadhodnocení. Metodiky statistického hodnocení nevyžadují komentář.

Výsledková část disertace má formu komentovaných údajů z publikací disertandky v časopisech s IF, jež jsou přílohami posuzovaného díla. Navazuje na ni velmi kvalitní komparativní diskuse, která usiluje o interpretaci, nastiňuje postupy dalšího výzkumu a možnosti dílčího uplatnění v klinické praxi. Zvláště cennou skutečností je to, že prvně v české populaci byly definovány imunogenetické markery zvyšující riziko SLE (tj. alela MIC-A5.1. u HLA-DRB1*03 pozitivních osob) a u PsA potvrzena riziková alela HLA-Cw*0602. Klinicky významné je zjištění, že u SLE a SSc byl zjištěn vztah mezi faktorem věku v době klinické manifestace a polymorfismem jednoduché nukleotidové záměny na pozici -1149 G/T mimohypofyzárního promotoru PRL genu. Zvláště ve vztahu k SLE by mě zajímalo, zda ve vyšetřované kohortě byli i pokrevní příbuzní, resp. zda se dají zjištěná data využít také k depistáži individuální vnímavosti pro SLE u pokrevních příbuzných takto imunogeneticky definovaných SLE probandů. Zajímavý je také vztah alely G ke kloubním projevům u SLE; bylo by možno je blíže upřesnit, popř. včetně změn splňujících požadavky na Jaccoudovu artropatii? V části o PRL jako biomarkeru aktivity (a poškození) u RA je pozoruhodné zjištění signifikantně vyšších hladin v ST než v séru: byl při tom zjišťován také vztah k počtu leukocytů, resp. procentu polymorfonukleárů v ST kompartmentu?

Závěr

Disertace MUDr. Markéty Fojtíkové shrnuje dílčí výstupy víceleté badatelské práce, jež byly v plném rozsahu publikovány v časopisech s IF. Posuzovaná data mají vesměs prioritní

charakter a jsou pokrokem v imunogenetice, patofyziologii, epidemiologii a klinice nejčastějších systémových revmatických (autoimunitních) nemocí; některá jsou ihned využitelná v epidemiologii a klinice zkoumaných nemocí. Připomínky a otázky oponenta mají diskusní význam a nikde nesnižují vědeckou hodnotu díla. Vzhledem k uvedenému hodnocení konstatuji, že disertační práce prokázala předpoklady MUDr. Markéty Fojtíkové k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.


Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.

II. interní klinika LF UK a FN

Fakultní nemocnice

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: hrncir@fnhk.cz

Hradec Králové 7. 11. 2011.