

Oponentský posudok

na doktorandskú dizertačnú prácu MUDr. Markéty Fojtíkovej „Imunogenetické a hormonální predispoziční markery systémových revmatických onemocnění, zejména systémového lupus erythematosu“

Doktorandská práca MUDr. Markéty Fojtíkovej je klasicky členená od úvodu, cez hypotézy, cieľ práce, metodiky, výsledky, diskusia, závery, abstrakt, príloha, literatúra, prehlásenie a identifikačný záznam.

Celkový počet strán je 133, počet citácií 253, 3 obrázky a 12 tabuliek.

Po preštudovaní práce môžem smerodatne prehlásiť, že autorka vynikajúce vedomosti v oblasti genetiky autoimunitných chorôb a takisto v oblasti endokrinológie zamerané na hormonálne zmeny a autoimunitu.

Autorka si spolu so školiteľom dala za cieľ zistiť:

1. Imunogenetické pozadie HLA II. a I. triedy, ako aj alely mikrosatelitového polymorfizmu transmembránovej časti exónu V. génu MIC – A pri systémovom lupus erythematosus a psoriatickej artritíde.
2. Ďalšou snahou bolo zistiť, či prolaktín v synoviálnej tekutine a v sére ovplyvňuje klinický priebeh a laboratórne zmeny pri reumatoidnej artritíde.
3. otázkou, ktorú položila doktorandka bola snaha zistiť, či funkčný polymorfizmus 1149 G/T SNP mimohypofyzárneho promotora prolaktinového génu sa podieľa na rozvoji a fenotypu systémového lupus erythematosus, reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, systémovej sklerodermie a zápalových myopatií.

Pozoruhodný je veľkosť súboru pacientov, ktorý dosahuje pri systémovom lupus erythematosus 156 pacientov, reumatoidná artritída 173 pacientov, psoriatická artritída 100 pacientov, systémová skleróza 75 pacientov, polymyozitída 47 pacientov, dermatomyozitída 68 pacientov a ako kontrolná skupina pozostávala zo 123 zdravých osôb. U pacientov a u kontrolnej skupiny sa vykonala PCR-SSP (HLA I. a II. triedy), PCR fragmentačná analýza MIC-A a PCR RFLP 1149 G/T SNP PRL. Stanovenie prolaktínu v sére a v synoviálnej tekutine u pacientov s RA a s osteoartrózou sa vykonalo podľa radioimunometrickej analýzy.

Výsledky práce poukázali na výskyt 2 závažných zápalových reumatických chorôb systémového lupus erythematosus a psoriatická artritída v českej populácii. Autorka zistila, že alela MIC-A 5.1 výrazne zvyšuje nebezpečie vzniku, teda riziko systémového lupus erythematosus u HLA-DRB1* 03 pozitívnych osôb. U psoriatickej artritídy s výskytom psoriasis vulgaris I. typu doktorandka potvrdila ako rizikóvu alelu HLA-Cw* 0602. Ďalej v práci sa poukazuje na vplyv prolaktínu na aktivitu ochorenia RA, na závažnosť ochorenia.

Pri hodnotení práce musím poukázať na to, že výsledky práce boli publikované v karentových časopisoch ako Rheumatol Int, Clinical and Experimental Rheumatology, Annals of Rheumatic Diseases. Z toho 5 x na 1. mieste, 1 x na 2. mieste. Väčšina publikácií má aj vysoký impakt faktor a ostatné sú publikácie, ktoré sú recenzované ale bez impakt faktoru, 1 x na 1. mieste a 2 x na 2. mieste. (Vnitřní lékařství).

Autorka práce má nielen vynikajúce teoretické skúsenosti, ale vo svojej práci má aj klinické výstupy, napr. pri RA poukazuje na to, že zvýšené hladiny prolaktínu v sére a v synoviálnej tekutine ovplyvňujú klinický a rgt. priebeh RA a ako som uviedol, aj reflektujú zápalovú aktivitu. V tejto súvislosti sa chcem spýtať autorky, či u hyperprolaktinémie pri RA pacienti mali vyššiu dávku glukokortikoidov ako u pacientov, kde bol nález prolaktínu v norme. Prípadne, či sa obidve podskupiny líšili


inou bazálnou liečbou. Boli pacienti, ktorí mali hyperprolaktinémiu liečení aj biologickou liečbou?

Treba uviesť aj významnú skutočnosť, že sa jedná o imunogenetickú štúdiu, ktorá v Českej republike sa urobila prvýkrát a dokázala imunogenetickú predispozíciu pre rozvoj systémového lupus erythematosus v českej populácii. Túto skutočnosť vysoko oceňujem. Taktisto analýzou dvoch génov HLA-Cw a MIC-A autorka jasne identifikovala predispozičné markery pre rozvoj ochorenia. Ako som aj v úvode posudku poukázal, alela HLA-Cw*06 sa objavuje častejšie u chorých s psoriatickou artritídou v porovnaní so zdravými osobami.

Z tohto hľadiska sa chcem opýtať doktorandky, či tento nález mal vplyv aj na závažnosť priebehu ochorenia, prípadne komorbiditu? Určite však pomohol pri detekcii genetického rizika rozvoja psoriatickej artritídy.

Záverom môjho posudku môžem skonštatovať, že jednoznačne doporučujem, aby **MUDr. Markéte Fojtíkovej bola udelená vedecká hodnosť PhD.** z odboru fyziológia a patofyziológia človeka, pretože podľa môjho názoru sa jedná o mimoriadne kvalitnú prácu, ktorá spĺňa všetky podmienky pre udelenie vyššie uvedenej hodnosti.

Piešťany 4. 11. 2011


Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP