

**Oponentský posudek disertační práce doktorského studijního programu  
Mgr. Lucie Andrés Cerezo „Význam S100 proteinů v patogenezi revmatických  
onemocnění“.**

Oponovaná disertace má 50 stran textu vč. 5 tab., 20 obr., seznam citované literatury (119 položek, vesměs z recentních čísel periodik s IF) a 4 přílohy s publikacemi disertanky in extenso, které jsou obsahovým podkladem disertační práce. Jde o původní práce otištěné v těchto časopisech: *Arthritis Res Ther* 2011 (IF: 4,445), *Rheumatology (Oxford)* 2009 a 2011 (IF: 4,236 a 4,058) a *Ann Rheum Dis* 2008 (IF: 7,188): pani Mgr. L. Andrés Cerezo je u všech prvním autorem. U dalších 7 publikací v časopisech s IF s tématikou blízkou předmětu posuzované disertace je spoluautorem.

Problematika disertace představuje výseč molekulární biopatologie, která se zabývá regulací zánětu a mechanismů strukturního poškození u revmatických nemocí. Cíleně jde o spektrum S100 proteinů se speciálním zaměřením na S100A4 (metastasin) a S100 alarminy u revmatoidní artritidy (RA) a idiopatických zánětlivých myopatií, jmenovitě polymyozitidy a dermatomyozitidy (PM/DM); byly zkoumány v biologických tekutinách (sérum a synoviální tekutina), v buňkách a tkáních. Takto vymezenou tématikou se autorka zabývá dlouhodobě, systematicky a na vysoké úrovni mezinárodní spolupráce, zvl. s Centre for Experimental Rheumatology (Zurich) a Institute of Cancer Biology (Copenhagen). Klinickou a metodologickou základnou disertace je klinická a experimentální část Revmatologického ústavu v Praze.

Text disertace má dvě části: review studované problematiky a vlastní výzkum designovaného tématu. Přehledová část má oddíl zaměřený na patofyziologii RA a PM/DM „in essentia“ a oddíl o funkčních proteinech S100. Text má propracovanou úroveň v obsahu, syntaxi a sdělnosti, kterou doplňuje pět impresivních schémat. Jako klinika mě zaujalo to, že funkční protein S100A4 je spojován s variabilitou strukturní formy což předjímá jeho význam v regulaci zánětu, tkáňového poškození kloubních a svalových struktur a v klinické rovině jako bioindikátoru zánětlivé aktivity.

Předznamenáním validity vědeckého projektu je kvalita pracovní hypotézy. V posuzované disertaci má pracovní hypotéza dvoji rovinu. První se týká proteinu S100A4 (metastasinu a

vychází z paralely mezi jeho významem u metastatických malignit a předpokladem obdobného významu při hodnocení agresivity fibroblastů u (polyartikulární) revmatoidní synovitidy nebo (multifokálních) svalových lézí u PM/DM. Druhou rovinou je předpoklad, že funkční S100 proteiny nemají význam jenom pro hodnocení aktivity u již etablované RA, ale mohou se uplatnit také u časně formy této nemoci. Logickou dedukcí obou částí pracovní hypotézy jsou čtyři jednoznačně definované cíle disertace.

Metodologie pracovních postupů odpovídá u klinických dat, laboratorních technik, obrazové dokumentace imunohistochemických výstupů a grafů ze statistických analýz mezinárodním standardům, jak je vyžadují vstupně citované časopisy s IF, kde byly také v plném rozsahu publikovány.

Výstupy provedených experimentů odpovídají předpokladům pracovní hypotézy a dílčím cílům disertace. Především jde o řadu prioritních pozorování o významu S100A4 proteinu v patofyziologii zánětu u RA a PM/DM. V podmínkách *in vitro* byla u revmatoidní synovitidy doložena jeho pozice jako induktoru proflogistických cytokinů (TNF alfa, IL-1 beta a IL-6) via TLR-4, NFkappaB, tyrozinových kináz erk1/2 a p38. Za objevnou prioritu je třeba považovat imunohistochemické nálezy zvýšeného množství S100A4 v zánětlivém infiltrátu u PM/DM. Na tyto patofyziologické základy navazují zjištění o strukturních změnách S100A4 při rezpozivitě na biologickou léčbu blokující TNF alfa u RA; jde o prioritní pozorování S100A4 jako bioindikátoru pro monitorování určité terapie. U alarminů S100A12 a S100A8/9 byla doložena jejich použitelnost pro sledování odpovědi na léčbu syntetickými chorobu modifikujícími farmaky u RA, dokonce i v signifikantním vztahu k počtu oteklých kloubů. Pozoruhodné je to, že nebyl zjištěn významný vztah mezi S100 proteiny a autoprotiilátkami spjatými s RA: byla v této souvislosti prováděna i cílená analýza u podskupin RA RF a/nebo ACPA pozitivních a negativních nemocných? Zajímalo by mě také, zda byla prováděna šetření k detekci biologicky aktivních forem S100A4 u synovitid, které mohou předstírat zvl. autoprotiilátkami negativní RA, jako např. u psoriatické artritidy nebo reaktivních artritid; pokud ano, tak s jakým výsledkem?

#### Závěr

Disertace Mgr. Lucie Andrés Cerezo shrnuje dílčí výstupy mnohaleté batalské práce, které byly v plném rozsahu publikovány v časopisech s IF; u všech byla disertandka prvním autorem. Posuzovaná data představují soubor prioritních výstupů s významem pro lepší

porozumění mechanismům zánětu u revmatoidní synovitidy a idiopatických zánětlivých myopatií (PM/DM). U RA zahrnují i řadu poznatků o významu S100 proteinů pro monitorování rezpozivity na terapii. Otázky oponenta mají diskusní význam a nikde nesnižují vědeckou hodnotu díla. Vzhledem k uvedenému hodnocení konstatuji, že disertační práce jednoznačně prokázala předpoklady Mgr. Lucie Andrés Cereze k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu (Ph.D.) za jménem.



Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.  
II. interní GE klinika LFUK a FN,  
Fakultní nemocnice  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: [hrncir@fnhk.cz](mailto:hrncir@fnhk.cz)

Hradec Králové 31. 5. 2013