

Oponentský posudek disertační práce doktorského studijního programu MUDr. Kristýny Brábníkové Marešové „Kostní remodelace u revmatických onemocnění: ztráta kosti u pacientů a juvenilní idiopatickou artritidou“

Oponovaná disertace má 81 stran textu vč. 17 obr., 10 tab., 150 abecedně seřazených odkazů na literaturu, vesměs z recentních čísel periodik s IF a seznam publikací disertandky, která je v pozici prvního autora u pěti publikačních výstupů v časopisech s IF (4x jde o tematiku disertační práce). Jsou to tyto časopisy: Arthritis Res Ther 2014 (IF 4,12), BMC Musculoscelet Disord 2014 (IF 1,89), Calcif Tissue Int 2013 (IF 2,75), Rheumatol Int 2013 (IF 1,89) a Clin Chem Lab Med 2011 (IF 2,95).

Těžištěm disertace je patofyziologie WINGLESS (Wnt) proteinů – Dickkopf 1 (Dkk-1) a sklerostinu v podmínkách imunopatologického zánětu u juvenilní idiopatické artritidy (JIA). Jde o přístup, který otevírá cestu k lepšímu porozumění dopadům celkového neinfekčního zánětu na mechanismy kostní remodelace, a ve vztahu k JIA o prioritní problémovou studii v této doposud neprobádané oblasti. Hlavním cílem projektu je ověřit hypotézu, že u pacientů s vysoce aktivní JIA se významně uplatňuje útlum kostní novotvorby inhibičním vlivem Wnt proteinů. V multifaktoriálním přístupu využívá disertandka klinickou základnu a experimentální badatelský potenciál svého mateřského pracoviště, kterým je mezinárodně vysoce respektovaný Revmatologický ústav v Praze.

Vstupní obecná část o mechanismech kostní remodelace uvádí tematiku disertace na relativně malé ploše, ale s jednoznačnou pojmovou přesností, syntaktickou expresí a s vynikající obrazovou dokumentací. Příkladem jsou schémata kanonické metabolické cesty (obr. 1.4 a 1.5) Wnt proteinů a mechanismů kostní destrukce u revmatoidní artritidy (RA) via Dkk-1 a sklerostinu, která představují hypotetickou aplikaci také pro JIA. Efekt jejich patofyziologické součinnosti indukuje v tomto kontextu otázku „in opposito“, tj. fyziologických relací obou těchto Wnt proteinů v různých biologických funkcích.

Samostatný oddíl disertace je věnován stratifikaci pracovní hypotézy a výčtu dílčích cílů. Z hlediska klinického přístupu je cenné to, že studie řeší dva úkoly o vlivu farmakoterapie na kostní novotvorbu, tj. na glukokortikoidy nezávislý negativní vliv zánětu a pozitivní vliv anti-TNF terapie. Dílčí metodické postupy a výsledky jsou uváděny formou komentářů


k jednotlivým publikačním výstupům, zařazeným do disertace jako přílohy. Metodologie při prezentaci klinických dat, u použitých laboratorních technik, v obrazové a tabelární dokumentaci a v biostatistice odpovídá mezinárodním standardům, jak je vyžadují periodika s IF, kde byla publikována. U tab. 3.1. mne zaujalo to, že nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi výškou JIA nemocných a kontrol; k základním klinickým znakům JIA patří růstová retardace ve vztahu k věku dítěte v době první klinické manifestace nemoci. V dílčím výstupu (Čes revmat 2010) udává autorka u skupiny 23 JIA průměr $9,9 \pm 4,9$ let, není ale jasné jak to platí pro kohortu JIA v této disertaci; v obecné rovině to indukuje také otázku o vztahu Wnt systému k fyziologii a patofyziologii růstových zón, nejenom na humánní, ale také na experimentální modelové úrovni.

V současnosti jsou k dispozici určité informace o proteinech Wnt signální cesty u RA a u ankylozující spondyloartritidy. Údaje o Dkk-1 a sklerostinu u nemocných JIA jsou prioritními poznatky o změnách kostní remodelace u tohoto zánětlivého (imunopatologického) onemocnění: informační zisk akcentuje skutečnost, že v mnoha ohledech nejde o průřezovou, ale o longitudinální „case control“ studii. Pro klinickou exploataci je neobyčejně cenné to, že byla prokázána dynamika sérové koncentrace sklerostinu od vstupní elevace u vysoce aktivní JIA k poklesu při ústupu aktivity hodnocené podle všeobecně používaného kompozitního ukazatele DAS 28, a navíc – v delším časovém odstupu – i s poklesem Dkk-1, a to v signifikantně pozitivní korelaci s hsCRP. Tyto skutečnosti jsou badatelským předpokladem pro zařazení těchto Wnt proteinů, zvl. sklerostinu, jako doplňkových biomarkerů kostní remodelace u JIA, popř. i dalších systémových (autoimunitních) revmatických nemocí. Mám za to, že zvláště přínosné bude využití těchto ukazatelů konkrétních pacientů tam, kde jsou v panelu biomarkerů kostní přestavby hraniční hodnoty nebo jinak nejednoznačná data. Řada dalších patofyziologicky významných poznatků byla získána analýzou faktorů modulujících bezprostřední vliv glukokortikoidů na kostní tkáň; příkladem mohou být nepřímé doklady o glukokortikoidy indukované apoptoze osteocytů.

Závěr

Disertace pí. MUDr. Kristýny Brábníkové Marešové je exaktním výstupem mnohaleté badatelské práce o patofyziologii kostní přestavby u nemocných juvenilní idiopatickou artritidou se zaměřením na proteiny Wnt signální cesty. Získané poznatky o proteinech Dkk-1 a sklerostinu jsou obecnými prioritami, protože u této nemoci nebyla tato tematika

dosud zkoumána. Z hlediska klinické využitelnosti jsou zvl. cenné údaje o jejich dynamice ve vztahu k anti TNF biologické léčbě. Prakticky všechny výsledky byly publikovány v časopisech s IF a disertandka byla vždy v pozici prvního autora. Připomínky oponenta mají diskusní význam a nikde nesnižují vědeckou hodnotu díla. Vzhledem k uvedenému konstatuji, že disertační práce plně prokázala předpoklady pí. MUDr. Kristýny Brábníkové Marešové 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: zbynek.hrncir@fnhk.cz

Hradec Králové 10. března 2015