

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Jany Tomasové Studýnkové „Mechanismy svalového zánětu a jejich klinické projevy u nemocných polymyozitidou a dermatomyozitidou“

Paní MUDr. J. Tomasová Studýnková předložila k posouzení kvalifikační disertaci postgraduálního doktorského studia biomedicíny v oboru imunologie v rozsahu 52 stran (vč. tabulek, grafů a literatury) se čtyřmi přílohami dílčích výstupů formou publikací v odborných časopisech; 3x je disertantka prvním autorem a 3x jde o časopis s IMPF (Clin Exp Rheumatol, Scand J Rheumatol, Rheumatology).

Předmětem disertace jsou vybrané přístupy k patofyziologii a klinice idiopatických zánětlivých myopatií, konkrétně polymyozitidy (PM) a dermatomyozitidy (DM). Jde o méně častá onemocnění se systémovou autoimunitou, kde dominujícím terčovým orgánem je zpravidla příčně pruhované svalstvo. Nejde však o choroby raritní, a frekvence výskytu má pozitivní trend. Z klinického pohledu jde o prognosticky závažné onemocnění s rizikem fatálního zakončení i tam, kde bylo využito nejmodernějších léčebných postupů. O badatelské motivaci zabývat se PM/DM problematikou není pochyb. Dodávám, že vzhledem k obtížnosti tématu to současně vyžaduje badatelskou odvahu. A to zejména tam, kde přístup zahrnuje rovinu teoretickou, metodologickou i vlastní kliniku s léčebnými protokoly. Takto komplexní výzkum si mohou dovolit jen přední světová centra, zaměřená na studium systémových revmatických nemocí. Realizace posuzované disertace v Revmatologickém ústavu Praha v kooperaci s předními zahraničními pracovišti, na kterých disertantka pracovala, je dokladem mezinárodního ukotvení a mezinárodního renomé této instituce. Inspirativní oporou disertantky byla nepochybně osobnost jejího školitele, p. prof. MUDr. J. Vencovského, DrSc., který je předním evropským badatelem v oblasti idiopatických zánětlivých myopatií.

Disertace má obvyklé členění. Úvodní přehled o současném stavu problematiky je cílený na ty oblasti v patofyziologii PM/DM (cyklooxygenáza-1, cyklooxygenáza-2, 5-lipoxygenáza, chemokinové cytokiny a jejich receptory, interferon-beta) a v klinice PM/DM (zobrazovací metody, zvl. MRI a terapeutické možnosti), které jsou předmětem dílčích analýz disertační práce a jejich výstupů

Za principiálně významnou součást disertace považují stručnou, ale matematicky exaktní kapitolu „Hypotézy“, kde jsou definiční formou vymezeny výchozí poznatkové pozice k stanovení stejně jednoznačně formulovaných cílů.

Výsledková část disertace má dvě kapitoly zaměřené na patofyziologii a dvě kapitoly z kliniky PM/DM.

Cílem první kapitoly zaměřené na patofyziologii PM/DM bylo zjistit případné rozdíly v expresi COX-1, COX-2 a 5-LOX mezi postiženým a nepostiženým svačem. Prioritní studie prokázala zvýšenou expresi mRNA uvedených enzymů v postižené svalové tkáni, dokonce s dynamikou při terapii. V této souvislosti by mne zajímalo, o jakou terapii šlo a zda lze předpokládat i přínos blokace uvedených enzymů via koncept LOX-COX (Burmester GE: Rheumatology 2004;43 (Suppl 1):il-i3).

Předmětem druhé kapitoly je imunohistologická analýza početnější skupiny PM/DM zaměřená hlavně na detekci chemokinového CXC receptoru 3, jeho ligandy IP-10 a MIG, a také produkci INF-beta, obojí jako induktorů exprese HLA molekul a dalších znaků u zkoumaných chorob. Graficky je doložena exprese sledovaných molekul v buňkách infiltrátu (celkem 12 ukazatelů), v cévách, ve svalových buňkách a v intersticiu. V nedávné době byl pozorován vztah mezi IFN-gama CD8-T buňkami a aktivitou intersticiální pneumonitidy u PM/DM (Kenaro Susaki et al.: Arthritis Rheum 2005;52:S248-9): je něco analogického známo také ve vztahu k aktivitě zánětu v kosterním svalstvu?

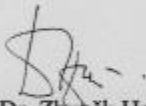
Třetí kapitola se zabývá přínosem MRI (Short tau inversion (recov ery MRI) pro hodnocení aktivity PM/DM z hlediska klinických a laboratorních ukazatelů. Data byla získána vyhodnocením poměrně obsáhlé sestavy 29 pacientů a detailní charakteristika jednotlivých měření je součástí prezentace. Výstupem z této části disertace je statim v klinice použitelné zjištění, že neinvazivní vyšetření MRI by mohlo být lepším parametrem v hodnocení klinického stavu a účinku léčby než histologické hodnocení bioptických vzorků svalové tkáně.

Poslední, tj. čtvrtá kapitola obsahuje data z randomizované studie Cyklosporin A (CSA) versus Methotrexat (MTX) u PM/DM. Oba zvolené léčebné přístupy byly spojeny s příznivou, ale nevýznamně rozdílnou odpovědí. Domnívám se, že v tomto kontextu by intersticiální pneumonitida při PM/DM mohla být ad hoc diskriminátorem volby. Zajímalo by mne, zda se s tímto problémem setkala disertantka u svých nemocných.

Závěr

Paní MUDr. Jana Tomasová Studýnková předložila disertaci, která představuje v mnoha bodech prioritní poznatkový přínos pro patofyziologii a kliniku idiopatických zánětlivých myopatií. Dílčí části byly publikovány v odborných časopisech, většinou v časopisech s IMPF. Disertantka přesvědčivě prokázala schopnost samostatné tvůrčí vědecké práce. Poznámky oponenta mají diskusní ráz, a nikde nesnižují validitu díla. Vzhledem k výše uvedenému doporučuji přijmout disertaci k obhajobě a jako podklad pro udělení vědeckého titulu Ph.D.

Hradec Králové, 26.7.2006



Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc
2. interní klinika LFUK a FN
Fakultní nemocnice
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: hrncir@fnhk.cz