

Posudek na bakalářskou práci	
<input type="checkbox"/> školitelský posudek <input checked="" type="checkbox"/> oponentský posudek	Jméno posuzovatele: RNDr. Karel Drbal, Ph.D. Datum: 12. 9. 2017
Autor: Michaela Bartoňová	
Název práce: Imunopatologické aspekty a nové možnosti léčby revmatoidní artritidy	
<input checked="" type="checkbox"/> Práce je literární rešerší ve smyslu zveřejněných požadavků (pravidel). <input type="checkbox"/> Práce obsahuje navíc i vlastní výsledky.	
Cíle práce (předmět rešerše, pracovní hypotéza...) Cíle této práce jsou poměrně široké a to popsát : 1/ problematiku RA se zaměřením na rizikové faktory propuknutí tohoto onemocnění, 2/ imunologické mechanismy zapojené do její patogeneze a 3/ možnosti její léčby s důrazem kladeným převážně na biologickou léčbu a inhibitory Janus kináz.	
Struktura (členění) práce: Práce obsahuje 24 stran textu standardního členění s pěti obrázky, jednou převzatou a jednou zkompilevanou tabulkou.	
Jsou použité literární zdroje dostatečné a jsou v práci správně citovány? Použil(a) autor(ka) v rešerši relevantní údaje z literárních zdrojů? Práce obsahuje příliš mnoho citací (198) a proto pochybuji, že autorka všechny práce skutečně četla. Pozitivně naopak hodnotím použití třetiny nových citací z posledních pěti let (72), především vzhledem k použití nových terapeutik. Výběr citací nebyl úplně správný – chybí novější citace, a to hlavně v Úvodu, které by autorce objasnily současný stav mnohem lépe. Chtělo to více pracovat s Google Scholar a WoS – například pro autory, od kterých autorka cituje práce z let 2000-2010 existují přehledové i primární citace z posledních let, například: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072264 nebo https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27916980 Jedna citace se v kapitole Použitá literatura opakuje: van der Heijde <i>et al.</i> (2013). Interpunkce u středního jména autorů není konzistentní – dělá to problém při importu citací do referenčního SW. Namátkou vybraný text z Úvodu práce (str. 2): „Tuto teorii o vlivu genetických faktorů podporuje studie, při které bylo zjištěno, že karibská populace, původně pocházející z Afriky a žijící v Manchesteru ve Spojeném království, má nižší prevalenci RA než europoidní rasa žijící na stejném místě (MacGregor et al. 1994). O vlivu environmentálních faktorů hovoří studie, během které bylo zjištěno, že Pákistánci žijící ve Spojeném království trpí častěji RA než Pákistánci žijící v Pákistánu (Hameed a Gibson 1997).“ byl v této sekvenci citací převzat z publikace: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3240153 , která nebyla citovaná. Dále jsem již podobnou kontrolu neprováděl.	

Pokud práce obsahuje (nadstandardně) i vlastní výsledky, jsou tyto výsledky adekvátním způsobem získány, zhodnoceny a diskutovány?

Neobsahuje.

Formální úroveň práce (obrazová dokumentace, grafika, text, jazyková úroveň):

Práce má velice slušnou jazykovou úroveň bez překlepů. Pouze upozorňuji na nevhodné počeštění anglických termínů, například: „biosimilární“, „Janusovy kinázy“. Jiná spojení nejsou srozumitelná: „zastavit rentgenovou progresi poškození kloubů“, „Členění není nejlepší z hlediska plynulosti textu – například úvod do signalizace JAK kináz se dozvídáme až na konci u inhibitorů, a to ještě v omezeném měřítku – bez zdůvodnění jako cíle terapie.

Uvítal bych více detailních informací k tématu v grafické a v tabulkové formě.

Například k lokalizaci aminokyselin MHC molekul asociovaných s RA.

Náhodně zvolené obrázky jsou velmi obecné a to koreluje s velice obecným textem, který je na škodu, například: „T lymfocyty interagují pomocí různých cytokinů a povrchových receptorů s B lymfocyty, myeloidními dendritickými buňkami a makrofágy, což vede k uvolnění řady prozánětlivých cytokinů a destruktivních mediátorů (viz. obrázek č. 1).“.

Genové názvy nepatří do zkratk. Autorka nepoužívá standardní genové názvy: „tumor necrosis factor α , TNF- α “, „lymphotoxin- β , LT- β “ jsou TNF, resp. LT – viz: http://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=HGNC:11892

Anglické zkratky a názvy v českém textu neskloujeme: „Janusovy kinázy“, ale - Janus kinázy nebo ještě lépe - JAK kinázy nebo csDMARDs, NSAIDs.

Splnění cílů práce a celkové hodnocení:

Cíle práce byly splněné s výhradami:

Ad 1 a 2/ staré informace k patogenezi RA a roli imunitního systému znemožnily popsat souvislosti s léčbou v druhé části práce. Časté nepřesnosti a malá snaha o detail tuto část znehodnocuje.

Ad 3/ zde autorka používá již současné citace, ale popisuje spíše běžné klinické postupy léčby než vlastní vědecké výsledky a výsledky klinických studií. Tato pasáž je tou lepší částí práce. Například rozsah role citrulinovaných peptidů by úplně postačil jako téma bakalářské práce.

Na 24 stranách textu bylo těžké tyto cíle splnit, a to ani s použitím pouze základních, a ne detailních, informací.

Práci chybí cit pro detail – obsahuje na mnoha místech obecné informace staršího data a vývoj celé problematiky není již dále dokumentovaný novými citacemi – hlavně u genetické predispozice a roli imunitního systému. Opravdu se za posledních 10 let nic v této oblasti nestalo? Dále se ve stejné části popisující genetické rizikové faktory objeví nesouvisející role bakteriálního vlivu na RA (str.3-4). Vliv mikrobioty bylo lépe vyčlenit do separátní kapitoly a popsat jej ve větším detailu.

O podílu aktivovaných mezenchymálních buněk se nehovoří, pouze je autorka zmíní v Abstraktu, na začátku kap. 3 a poté opět v Závěru bez podání informace o jejich zásadní roli v chronickém zánětu RA.

Mnohé zjednodušení a použití starých dat jsou na škodu čitelnosti a přesnosti textu:

- Není vysvětlené zda seropozitivní RA se vztahuje pouze na detekci ACPA protilátek
- Silikóza a role SiO₂ na imunitní systém je dobře zmapovaná, ale ne v citaci z roku 1995 (str. 5)
- Autorka se dopouští nepřesností a chyb v oblasti, kterou mohu posoudit a tou je imunologie:
 - 1/ str. 3: „Pro zahájení imunitní odpovědi musí nejprve dojít k aktivaci T lymfocytů, k níž dochází pomocí antigenu navázaného na MHC glykoproteiny II. třídy, které se nacházejí na povrchu antigen prezentujících buněk (antigen-presenting cell, APC).“
 - „Důležitou roli hrají také pomocné T lymfocyty 1 (T helper 1 cells, Th1), což je druh Th lymfocytů s diferenciacním antigenem 4+ (cluster of differentiation, CD) (James et al. 2014).“
 - „Pro zahájení imunitní odpovědi musí nejprve dojít k aktivaci T lymfocytů, k níž dochází pomocí antigenu navázaného na MHC glykoproteiny II. třídy...“
 - „Autoimunitní reakce pak nastane nejspíše proto, že došlo k narušení imunologické tolerance vůči nemodifikovanému proteinu.“

Otázky a připomínky oponenta:

Prosím o zodpovězení tučně vyznačených dvou otázek č. 1/ a 7/ a o výběr dalších dvou – celkem odpovědi na 4 otázky:

1/ Přesná a včasná diagnostika je základem správné léčby každého onemocnění. V práci jsou citovaná data z více jak 10 let starých prací a doporučení z roku 2010 (str. 2 a 9-10). Opravdu se od té doby nic nezměnilo? Jak dnes probíhá stratifikace a monitoring u pacientů s diagnózou RA? Souvisí stratifikace se séropozitivitou na ACPA/RF a jaký se zde používá „cut-off“ – tedy co je norma?

2/ Píšete, že: „Důvodem nižšího výskytu RA u mužů je nejspíše to, že muži mají určité obranné mechanismy, které je chrání před propuknutím RA. K narušení těchto mechanismů jsou zapotřebí jisté genetické predispozice, kvůli nimž poté může dojít k vážnějšímu průběhu RA (Weyand et al. 1998).“ Je to stará citace a jaké je Vaše zdůvodnění tohoto rozdílu?

3/ Jak se dnes hodnotí v klinické praxi genetická predispozice na základě „sdíleného epitopu“? Vyšetřuje se? Co znamená Vaše tvrzení: „se dvěma kopiemi sdíleného epitopu“ (str. 4)? Jaké peptidy se na tento „sdílený epitop“ vážou? Známe strukturní data?

4/ Jak se na patologii RA podílí trombocyty a neutrofilní granulocyty? Neutrofilní granulocyty uvádíte jako cíl terapeutických postupů, ale v úvodu o nich nepíšete. O trombocytech nebyl pojednáno vůbec.

5/ Tvrdíte, že: „Naproti tomu bylo zjištěno, že interferon γ (interferon γ , IFN- γ) má ochranný charakter proti poškození kloubů.“ Citace z roku 2006 používá qPCR detekci. Je toto tvrzení možné podložit novějšími nálezy na úrovni proteinu, lokálně nebo systémově? Považuji cytokiny TNF, LT a IFNG za klíčové a tak mě zajímá proč by mělo platit – viz str. 6: „Například TNF- α hraje roli při časně formě RA, kdežto IL-1 β v průběhu etablované RA (Kirkham et al. 2006).“?

6/ Na straně 12 píšete, že neznáme mechanismus účinků csDMARD kromě

leflunomidu. Co víte o působení methotrexátu a proč se doporučuje podávat jej s kyselinou listovou?

7/ STAT3 je centrální molekulou chronického zánětu a je také důležitým cílem terapie RA. Pišete, že tento cíl je inhibovaný jedním lékem (baricitinib). Není jasné, zda tomu tak je pouze v imunitních buňkách nebo i mezenchymálních. Znáte více STAT3 inhibitorů?

Prosím o jasný popis efektu IL-6, který je aktivátorem STAT3, a to na buněčné úrovni – tedy u kterých buněk zúčastněných v patogenezi RA se aktivita STAT3 prokázala?

Návrh hodnocení školitele nebo oponenta (bude zveřejněn)

výborně velmi dobře dobře nevyhověl(a)

Podpis školitele/opponenta:

