

Oponentský posudek

dizertační práce v oboru Neurologie

„Proteomika, lymfocytární populace u roztroušené sklerózy a disabilita“

Autor: MUDr. Zbyšek Pavelek, školitel: doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., Hradec Králové, 2018

Dizertační práce s názvem *Proteomika, lymfocytární populace u roztroušené sklerózy a disabilita* je komentovaným souborem publikovaných prací autora. Text dizertační práce je složen ze 101 stran.

Práci tvoří obecný úvod, na který navazuje komentovaný soubor autorem dosud vydaných publikací, týkající se tématu proteomiky, lymfocytární populace u RS a disability. Z formálního hlediska splňuje práce náležitosti kladené na dizertační práci – obsahuje český i cizojazyčný abstrakt, prohlášení autora, seznam použitých zkratk, seznam abecedně seřazené použité literatury v práci, který čítá 104 položek zahraničních titulů a dále seznam publikací autora, přičemž hlavní publikační výstupy autora použité v práci jsou pro přehlednost čtenáře vyčleněny do samostatné kategorie.

V teoretické části, která čítá 41 stran, autor podává přehled o současném stavu problematiky roztroušené sklerózy, věnuje se etiopatogenezi onemocnění, a to zejména na molekulární úrovni, dále diagnostice onemocnění, klasifikaci onemocnění zejm. s ohledem nad odlišení CIS a RIS. Další kapitola je věnována klinickým projevům RS, následuje kapitola věnovaná léčbě RS a CIS, včetně popsání rozhodovacího procesu v léčby I. linie a II. linie.

Klinická část začíná popisem studie věnované proteomické analýze mozkomíšního moku u RR RS a CIS, kterou autor publikoval v roce 2016 v *Biomedical Reports*. Cílem studie bylo nalézt změny v nízkomolekulárním segmentu proteomu CSF a zjistit, jaké nativní peptidy a v jakém množství se nacházejí v CSF u pacientů s RS/CIS oproti zdravé populaci. Bylo identifikováno celkem 26 proteinů, které byly změněny oproti zdravým kontrolám, z toho 17 z nich bylo zastoupeno ve větším množství. Za významný považuji zejm. signifikantní nález Chitinase-3-like proteinu 2, který je považován za rizikový faktor ve vztahu k nevratné progresi RS, což je potvrzeno i dalšími autory (Hinsinger at al, 2015). Další kapitola je věnována autorské publikaci zveřejněné v *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (2017), která spočívala ve vyšetření jednotlivých populací lymfocytů u nemocných s RS léčených IFN beta-1b, přičemž bylo zjištěno signifikantní snížení parametru CD69, modulujícího imunitní odpověď, který inhibuje zrání Th17 T-lymfocytů, signifikantní pokles CD8+ T-lymfocytů, což je v souladu s pozorováními jiných autorů. Následující kapitola je věnována změnám v populaci lymfocytů

při léčbě glatiramer acetátem, přičemž rovněž zde byl zjištěn signifikantní pokles hodnot buněk CD3+/CD 69+ i relativních hodnot buněk CD38. Výsledky autoři předali k publikaci v časopise Neurologia i neurochirurgia Polska (2018).

Z jazykového hlediska je práce psána srozumitelně, s jasnou strukturou bez závažnějších gramatických nedostatků. Vzhledem k tomu, že se jedná o komentovaný soubor prací, chybí mi v práci jako součást komentáře kapitola Závěr, tedy finální sumarizující shrnutí (jsou shrnuty pouze dílčí výsledky jednotlivých studií) pozorovaných výsledků, zhodnocení jejich přínosu a jejich případná implikace pro další výzkumnou či léčebnou praxi (což by mělo být součástí dizertační práce věnované konkrétnímu tématu), zejm. významná originální pozorování signifikantního nálezu Chitinase-3-like proteinu 2 jakožto rizikového faktoru k nevratné progresi RS apod. V práci z metodického hlediska rovněž chybí stanovení cíle práce, který je v závěru práce vyhodnocen.

Po obsahové stránce však práce přináší originální výzkumné poznatky, které mohou obohatit směr dalšího výzkumu či efektivnější zacílení terapie RS, dílčí publikační výstupy komentované v této práci úspěšně prošly oponentním řízením v odborných časopisech a přes uvedené drobné nedostatky práce splňuje základní náležitosti kladené na dizertační práce, proto práci **doporučuji k obhajobě a po úspěšné obhajobě této práce doporučuji udělení titulu Ph.D.**

Otázky k obhajobě:

- 1) V názvu práce se objevuje pojem „disabilita“, vysvětlete, jak je v práci disabilita pacientů RS definována a jak je usouvztažněna k výsledkům Vašich laboratorních pozorování.
- 2) Jaký je případný dopad výsledků Vašich výzkumných šetření do klinické praxe u léčby RS/CIS?

V Olomouci dne 23. 10. 2018

Prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc