

Oponentský posudek disertační práce
„Vztah solubilních faktorů imunitního systému k fenotypu idiopatických zánětlivých myopatií“

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Autor: MUDr. Martin Klein

Školitel:

Prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc.

Revmatologický ústav

Klinika revmatologie 1. LF UK

Na Slupi 4

128 50 Praha 2

Disertační práce doktor Martina Kleina se zabývá výzkumem asociací a vlivu exprese solubilních faktorů imunitního systému s fenotypovými charakteristikami jednotlivých subtypů idiopatických zánětlivých myositid jakož i svalovou expresí vybraných molekul a prozánětlivých cytokinů v mononukleárních buňkách u myositid. Zabývá se rovněž studiem významu interferonové dráhy typu I. in vitro u této skupiny chorob.

Struktura disertační práce je založena na teoretickém úvodu, dokumentované vlastní výzkumné práci a přílohách 7 publikací se vztahem k dané problematice. Vlastní text čítá 70 stran s 1 tabulkou a 7 obrázky. Tabulky, grafy a obrázky jsou rovněž součástí přiložených publikací. Autor uvádí k vlastnímu textu 178 citací. Text disertační práce je přehledný, je zvykle členěn na abstrakt, úvod, definici hypotéz a cílů práce, výsledky, diskuzi, použité zkratky, literaturu, seznamy publikací a přílohy.

V úvodu práce podává autor rozbor současného stavu studované problematiky, shrnuje recentní poznatky o epidemiologii, klasifikaci, etiologii patogenezi zánětlivých myopatií, zabývá se rolí jednotlivých buněčných subpopulací, molekul HLA systému, autoprotilátek, cytokinů a chemokinů, jakož i neimunitních faktorů v patogenezi těchto chorob. Z teoretického úvodu pak vychází základní hypotéza a cíle práce, která se zaměřuje na klinické asociace měřených solubilních faktorů, jakož i na experimentální práce v tkáňových a buněčných kulturách. Cíle disertační práce jsou jasně a srozumitelně formulované.

Vlastní výsledky práce je prezentovány formou 7 podkapitol, které se zabývají jednotlivými okruhy řešených problémů. Autor vždy definuje cíle, metodologii, výsledky i závěry. Každá z těchto kapitol je zúročena publikovanou prací, kterou jsou pak součástí přílohy. Výsledky jsou diskutovány podrobně a kriticky v kontextu současného výzkumu v jednotlivých publikacích, souhrnně pak v kapitole věnované diskuzi a závěrům.

Hodnocení: Jedná se o velmi aktuální tematiku. Hypotéza je jasně formulována a cíle práce jsou správně definovány. Zvolené metody, velikosti zkoumaných souborů nemocných či laboratorních

modelů a zvolené statistické metody odpovídají cílům práce. Výsledky jsou přehledně formulovány. Práce je psána čtivě. Literatura je citována konzistentně dle přijímané konvence. Grafy a tabulky jsou přehledné a přehledně popsány. Závěry jsou jasně formulované a cíle práce je možno považovat za splněné. Za velmi cenná, prioritní a klinicky významná je třeba považovat zejména následující zjištění:

- 1) Výzkum asociací artritidy u zánětlivých myopatií zjišťuje vysokou prevalenci tohoto v rámci myositid opomíjeného klinického fenoménu v celé skupině těchto chorob (53%), jakož i častý výskyt artritidy u relabujících nemocných (88,8%). Bylo rovněž zjištěna silná asociace projevů artritidy a anti-Jo protilátek.
- 2) Dizertant prokázal rovněž velmi zajímavý fakt narůstající incidence imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM), které se výrazně stoupajícím procentem podílí na celkovém počtu myositid v jejich centru. Tato forma choroby se asociuje s anti-HMGCR či anti-SRP protilátkami a představuje refrakternější formu nemoci. Výsledky rovněž svědčí pro význam anamnézy užívání statinů pro vznik s anti-HMGCR Ab asociovanou myopatií.

Z teoretického hlediska považuji za velmi významné práce zkoumající asociace aktivace interferonové dráhy typu I a autoprottilátkové specifity s nálezem vyššího interferonového skóre u nemocných s pozitivitou autoprottilátek proti RNA vázajícím proteinům či profil exprese mikroRNA u pacientů s polymyositidou či dermatomyositidou.

Autor přispívá tvůrčím způsobem k poznatkům ve zpracované oblasti výzkumu. Jako první autor publikoval dvě publikace v časopisech s IF (3,187, resp. 4,475), je součástí týmu, který se danou problematikou intenzivně zabývá a podílel se na přípravě dalších 4 impaktovaných publikací. Autor také publikoval řadu abstrakt se vztahem k dizertaci, jakož i dalších prací v časopisech i IF i bez něho. O jejich kvalitě svědčí mimo jiné fakt, že jedna z těchto prací Quantiferon TB Gold and tuberculin skin tests for the detection of latent tuberculosis infection in patients treated with tumour necrosis factor alpha blocking agents (Clin Exp Rheumatol 2013, 31: 111-7), byla oceněna Cenou České revmatologické společnosti za rok 2013 v kategorii autorů do 35 let.

K práci bych chtěl předložit dva okruhy otázek do případné diskuze:

- a) Lze identifikovat rizikové faktory rozvoje IMNM u pacientů užívajících statiny? Je známo jaké procento nemocných léčených statiny vykazuje pozitivitu anti HMGCR protilátek, respektive u jaké části z pozitivních se choroba klinicky vyvine?
- b) Sifalimumab je monoklonální protilátka blokující interferon 1 zkoumaná rovněž u myositid. Lze vzhledem k nálezům z dizertační práce zvažovat jeho větší efekt u nemocných s pozitivitou autoprottilátek proti RNA vázajícím proteinům (například anti Jo-1)?

Závěr: Posuzovaná disertační práce obsahuje řadu cenných poznatků, které obohacují pohled na problematiku idiopatických myositid. Práce svědčí nejen pro vynikající teoretické znalosti zkoumané

problematiky, ale také pro schopnost aplikovat je v konkrétní situaci (sestavení souboru, volba metodik, schopnost interpretace výsledků). Tato práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a doporučuji jednoznačně přijat ji v předložené formě komisí a na jejím základě po projednání, úspěšném absolvování oponentského řízení a splnění zákonných podmínek udělit titul PhD.

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
III. interní klinika FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 772 00 Olomouc
Olomouc, 29.7.2016

