

OPONENETSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Pavel Borský: „Psoriáza a její komorbidity. Vzájemný vztah nemoci a procesu stárnutí.“

Disertační práce byla vypracována v rámci prezenčního studia doktorského studijního programu Hygiena, preventivní lékařství na Lékařské fakultě v Hradci Králové

Školící pracoviště: Ústav preventivního lékařství Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Školitel: prof. Ing. Zdeněk Fiala, CSc.

Oponent: prof. MUDr. Dana Müllerová, Ph.D.

Posudek obsahuje 4 stránky a může být interpretován pouze jako celek.

15. 11. 2022

Obecná charakteristika práce

Disertační práce (DP) je psána v českém jazyce a je zaměřena na ukazatele procesu stárnutí u vybraného modelového systému onemocnění psoriázou a jejími komorbiditami.

DP obsahuje 99 stran textu, včetně stran titulních, obsahu a seznamu použité literatury. Práce je členěna standardním způsobem na přehled o současném stavu problematiky, cíle práce, stanovení hypotéz, popis metodik, výsledky, diskusi, závěry a na přehled literárních odkazů. Poměr jednotlivých částí práce považuji za vyvážený. Práce je logicky strukturována, výsledky jsou prezentovány v podobě rozsáhlé tabulky a 13 obrázků (grafů). Literární reference obsahují 264 většinou recentních odkazů. Souhrn v českém i anglickém jazyce je srozumitelný a výstižný.

Aktuálnost tématu

Téma práce je v prostředí stárnoucí evropské populace bezesporu vysoce aktuální. Mezi teoriemi popisujícími stárnutí dominuje v současné době teorie akumulace poškození, která integruje dosud známé mechanismy stárnutí. Teorie se opírá o skutečnost, že při patofyziologických procesech dochází v lidském těle k nežádoucím změnám, které lze považovat za poškození. Vlivem průběžné akumulace těchto poškození dochází následně k deterioraci celého systému. Je zřejmé, že čím více budeme chápat podstatu patofyziologických procesů probíhajících v organismu během života, tím spíše budeme moci navrhnout a zavádět konkrétní intervenční kroky, směřující k prodloužení doby lidského života ve zdraví.

Cíle práce

Je známo, že osoby s psoriázou se dožívají nižšího věku a mají zvýšenou pravděpodobnost rozvoje komorbidit. Možné souvislosti mezi chronickým zánětem vyvolaným procesem stárnutí a procesem psoriázy, jako autoimunitního onemocnění, však nebyly dosud blíže objasněny.

V návaznosti na tuto skutečnost bylo primárním cílem disertační práce posoudit použitelnost vybraných ukazatelů procesu stárnutí pro modelový systém onemocnění psoriázou a jejími komorbiditami a v návaznosti na výsledky primárního cíle použít vhodné ukazatele procesu stárnutí pro analýzu vztahů mezi psoriázou, stárnutím a vznikem komorbidit. Pro explicitní vyjádření výsledků byla sestavena adekvátní hypotéza.

Zvolené metody řešení

Zvolené výzkumné metody lze řadit do kategorií standardních až nadstandardních epidemiologických a laboratorních postupů a lze je považovat za velmi vhodné pro řešení zadaných cílů. Byly provedeny tři nezávislé studie. Ukazatele byly vybrány ze skupiny jednoduchých molekulárních ukazatelů stárnutí a ze skupiny složených ukazatelů stárnutí.

Výsledky disertační práce

Celkově se výzkumu zúčastnilo 132 osob s psoriázou a 167 kontrolních, náhodně vybraných zdravých osob. Jako ukazatele stárnutí ze skupiny změněné mezibuněčné komunikace byly vybrány alarminy (HMGB1, IL-33, S100A7, S100A12), IL-17 a CRP, jejichž hladiny byly u pacientů významně zvýšené; endocan významně snížený; VEGF nesignifikantní. Pro hodnocení genomové nestability byla vybrána úroveň oxidačního poškození DNA/RNA, která byla významně vyšší u pacientů. K posouzení epigenetických změn byla užitá úroveň globální methylace, kde nebyly nalezeny významné rozdíly, a metoda „epigenetic clock“, která

ukázala významný rozdíl mezi podskupinou žen s psoriázou a zdravými kontrolami. Měření průměrné délky telomer užitá k popisu zkracování telomer odhalilo významně delší průměrné telomery.

Vhodnost a použitelnost vybraných ukazatelů procesu stárnutí. Hladiny alarminů byly modelovým systémem onemocnění významně ovlivňovány a lze je pro daný systém považovat za vhodné indikátory stárnutí. Hladina VEGF významně ovlivňována nebyla. Hladiny endocanu a CRP byly významně ovlivňovány, nicméně, oba ukazatele jsou ovlivňovány též faktory životního prostředí a stylu a jejich využití jako ukazatelů stárnutí lze považovat za limitované. Metodu epigenetic clock pak považuje doktorand za vhodnější ukazatel stárnutí než stanovení globální methylace. Hladiny oxidačního poškození RNA/DNA byly významně ovlivňovány a s přihlédnutím k faktorům životního stylu je lze považovat za vhodné. Měření délky telomer vykázalo nestandardní nálezy, které prozatím neumožňují objektivní zhodnocení této analýzy jako ukazatele procesu stárnutí.

Analýza vztahů mezi psoriázou, stárnutím a vznikem komorbidit. U pacientů s psoriázou dochází k významným změnám parametrů souvisejících s procesem stárnutí. Mezi nejvýznamnější výsledky pak doktorand řadí nález vyššího biologického (epigenetického) věku u žen s psoriázou. Autor prokázal, že psoriáza kvalitativně ovlivňuje proces stárnutí a významně zvyšuje vznik a rozvoj komorbidit. Všechny uvedené interpretace a závěry jsou zatíženy odpovídající mírou nejistot.

Naplnění stanovených cílů. Celkově je možné konstatovat, že výstupy DP naplnily oba stanovené cíle práce a přinesly nové informace. Disertant samostatně zpracoval a zhodnotil velké množství laboratorních dat a z interpretace výsledků vyvodil správné závěry. Nové poznatky, prezentované v jeho disertační práci, představují přínos pro teorii a praxi oboru preventivní lékařství.

Publikační aktivita disertanta

Kvalitu výsledků a vhodnost zvolených metod potvrzuje jejich prezentace v odborných časopisech. Hlavní publikační aktivita MUDr. Borského zahrnuje celkem 18 článků, z nichž 16 článků (15 původních a jeden přehledový) souviselo s tématem disertační práce. Z 15 původních článků souvisejících s tématem práce bylo 13 článků uveřejněno v časopisech s IF (nejvyšší IF 6,018; devět publikací v časopisech řazených do Q1 nebo Q2).

Komentář k případným nedostatkům či chybám

Stanovisko: V hodnocené DP jsem nenalezla významné nedostatky či chyby, na jejichž základě bych nedoporučovala obhajobu DP.

Závěr

Předložená doktorská disertační práce MUDr. Pavla Borského splňuje podle mého názoru požadavky uvedené v §47 vysokoškolského zákona č. 111/98 Sb. v platném znění.

Domnívám se, že student prokázal způsobilost k samostatné vědecké práci, a proto doporučuji předložit jeho disertační práci k obhajobě.

Dotazy:

1. Jaké vyvozujete závěry z Vašeho výzkumu pro klinickou praxi? Jsou nějaké další metody měření biologického věku, které plánujete ve svém dalším výzkumu využít?
2. Mohl byste blíže popsat mechanismus fungování metody „epigenetic clock“ a možnosti využití této metody do budoucna?
3. Jaké jsou možné příčiny rozdílu v epigenetickém věku pacientek s psoriázou oproti mužům, u nichž ke změnám nedochází?

V Plzni 15.11. 2022

Prof. MUDr. Dana Müllerová, Ph.D.

Vedoucí Ústavu hygieny a preventivní medicíny LF UK v Plzni