



Sektor imunologie a gnotobiologie

Ved.: prof. RNDr. Blanka Říhová, DrSc.

Videňská 1083

142 20 Praha 4

Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Denisy Zlacké

Humorální odpověď na proteiny tepelného šoku u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou a ve vztahu ke komplikacím po transplantaci hematopoetických kmenových buněk

Úvodem svého oponentského posudku bych ráda vyzdvihla velmi dobrou práci týmu, který se pod vedením Doc. RNDr. Ilony Hromadníkové, PhD. soustředěně a intenzivně věnuje možné úloze proteinů tepelného šoku Hsps v patogeneze některých onemocnění. Toto je druhá disertační práce z uvedené laboratoře kterou oponuji prakticky během jednoho měsíce a mimořádně oceňuji, že vychází (až na jednu) z jiných publikací. A u té jedné je to velmi logické, disertantka měla v pracovním týmu svoje úkoly. Práci tvoří šest publikací, u tří z nich je Mgr. Zlacká první autorkou.

Hlavním cílem práce bylo zjistit úlohu humorální složky imunitní odpovědi v reakci na Hsps, a to na rekombinantní lidský Hsp60 (rh Hsp60), rekombinantní Hsp 65 z *M. bovis* BCG (Hsp 65) a rekombinantní lidskou inducibilní formu Hsp 70 (rh Hsp70) u dětských pacientů, kteří podstoupili alogenní transplantaci hematopoetických kmenových/progenitorových buněk a u pacientů trpících reumatoidní artritidou a juvenilní idiopatickou artritidou. U posledních dvou jmenovaných skupin byla na synoviálních buňkách zkoumána i membránová exprese inducibilní formy Hsp70.

Pokud se týče účasti Hsp70 v patogeneze reumatoidní artritidy a juvenilní reumatoidní artritidy bylo zjištěno signifikantně vyšší procento membránové exprese Hsp70 na synoviálních buňkách fibroblastoidního typu získaných z artritidou postižených kloubů. Předpokládá se, že tato membránová exprese je buď důsledkem přemístění Hsp70 z cytosolu na buněčný povrch jako reakce na trvalou stresovou zátěž nebo jde o zachycení Hsp70 z extracelulárního prostoru pomocí receptoru CD 91. Membránová forma Hsp70 pak může vázat autoantigeny poškozené synoviální tkáň a přispívat k iniciaci imunitní odpovědi a vzniku/podpoře autoimunitního onemocnění. Již v této publikaci je zdůrazněno, že v séru pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou lze prokázat anti-Hsp70 protilátky.

Sledování hladin anti-Hsp60, anti-Hsp65 a anti-Hsp70 u pacientů před a po transplantaci hematopoetických kmenových/progenitorových buněk, rozdělených podle toho zda trpěli akutní GvHD, vykazovali příznaky počínající GvHD a nebo trpěli současně akutní GvHD a závažnou infekcí neprokázalo statisticky významné změny. Autorka to vysvětluje použitou pretransplantační a imunosupresivní postransplantační léčbou.

Další práce je věnována výskytu anti-Hsp60, anti-Hsp65 a anti-Hsp70 protilátek u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou a jejich porovnání s přítomností rheumatoidního faktoru, ANA protilátkami, expresí HLA B27 a délkou onemocnění. Závěry jsou poměrně komplikované, u některých skupin rozdíly oproti zdravým kontrolám pozorovány nebyly, u některých skupin byly. Za definitivní je možné považovat zjištění, že u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou lze prokázat protilátky proti inducibilní formě Hsp70, a to protilátky typu IgG u systémového onemocnění, protilátky typu IgM u pacientů s oligoartritidou a oba typy protilátek u pacientů s polyartritidou. Hladiny anti-Hsp70 odpovídají závažnosti onemocnění a mohou se na něm podílet.

Práce je napsána velmi hezky, srozumitelně, diskuze je na výborné úrovni. Autorka se snaží porovnávat dosažené výsledky s dosud publikovanými daty a pochopit jejich teoretický a praktický význam. Formální připomínkou je, že místo přejatého označení „onset GvHD“ bych doporučovala používání gramaticky přijatelnějšího označení „počínající GvHD“.

Na autorku mám několik otázek. Jak by se dala vysvětlit přítomnost anti-Hsp60, anti-Hsp 65 a anti-Hsp70 IgM protilátek u imunosuprimovaných pacientů trpících závažnou infekcí v posttransplantačním období? Mění se hladina protilátek proti proteinům tepelného šoku u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou v závislosti na použité terapii? Jak je vyloučeno, že detekovatelnost inducibilní formy Hsp70 v séru pacientů s rheumatoidní artritidou může být ovlivněna současnou přítomností protilátek.

Závěrem s radostí konstatuji, že se jedná o velmi kvalitní disertační práci, kterou Mgr. Zlacká nepochybně prokázala schopnost samostatného tvůrčího myšlení a schopnost kriticky hodnotit výsledky vlastního vědeckého bádání. S pozoruhodnou obratností se pohybuje v poměrně složité zkoumané problematice a složitých interpretacích použité literatury. Má zcela jistě předpoklady pro samostatnou tvůrčí vědeckou činnost, a proto s plnou odpovědností doporučuji odborné komisi, aby jí byl na základě předložené disertace udělen vědecký titul PhD.

8. února 2009

Prof. RNDr. Blanka Říhová, DrSc.