

Oponentský posudek disertační práce doktorského studijního programu MUDr. Márie Filkové „Význam nových cytokinů v patogenezi revmatických onemocnění“

K posouzení byla předložena disertační práce v rozsahu 52 stran textu vč. 18 obr. a 7 tab., seznam citované literatury (232 položek, vesměs z recentních čísel časopisů s IF) a seznam publikací disertandky, který zahrnuje 7× časopisy s IF, z toho 5× jde o tematiku posuzované disertace; tyto práce jsou také jejími přílohami in extenso.

Předmětem disertace je analýza bioindikátorů ze skupiny adipokinů a recentně definovaného heterodimeru z rodiny IL-12, označovaného jako IL-35. Nosným motivem projektu je získat data umožňující využít v uvedeném profilu poznatky základního imunologického výzkumu pro patofyziologii, hodnocení klinických/laboratorních projevů a výhledově ve farmakoterapii u revmatoidní artritidy (RA) a osteoartrózy (OA), resp. jejího zánětlivého doprovodu. V realizaci disertace vychází autorka z bohatých experimentálních a klinických zkušeností školícího pracoviště, které patří v této oblasti už dlouhodobě k předním mezinárodně respektovaným vědeckým institucím.

Vlastní práce má klasické členění. Úvodní kapitola obsahuje didaktický přehled o RA a OA s cíleným zaměřením na erozivní OA (EOA) drobných ručních kloubů. Následuje kvalitně sestavené review recentních poznatků o adipokinech (adiponektin, rezistin, visfatin, leptin, vaspin, omentin) a interleukinu IL-35. V části o klinických aspektech adipokinů se autorka dotýká i otevřené otázky vztahu mezi obezitou a prognózou RA. Představu o lepší prognóze RA u obézních korigují některá data z poslední doby (Giles JT et al.: *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3173-3182), která zdůrazňují význam topografické distribuce tukové tkáně a dokládají, že abdominální adiposita je – přinejmenším u mužů s RA – významným kardiometabolickým rizikem. O novém interleukinu IL-35 jsou aktuálně k dispozici informace získané na animální experimentální úrovni: vyplývá z nich – byť ne bezvýhradně – protizánětlivý potenciál tohoto interleukinu, který dokonce indukuje lákavou představu o možném využití v terapii (Castellani ML et al.: *J Biol Regul Homeost Agents* 2010; 24: 131-135). Zařazení tematiky o IL-35 do disertace považuji za čin novátorský a odvážný.

Pracovní hypotézou disertace je předpoklad, že bližší poznání hierarchie molekulárních interakcí imunitního systému povede k novým poznatkům, které umožní lépe porozumět patofyziologii zkoumaných nemocí, a přispěje k přesnějšímu hodnocení jejich aktivity a

vytvoří předpoklady pro pokrok v terapii. Cíle jsou formulovány do čtyř otázek, jež vyplývají z této hypotézy.


Metodickou a výsledkovou část díla představují dvě nestejně podkapitoly. První z nich se týká adipokinů u RA a EOA: jde o komentáře k publikacím v časopisech s IF v přílohách 1-5. Za přímý přínos pro kliniku považuji především hodnocení odpovědi na rituximab u RA via S-visfatin a BAFF, které naznačují, že S-visfatin je využitelným biomarkerem pro hodnocení její setrvalosti, resp. citlivým ukazatelem rekurence aktivity. Visfatin je diferenciačním faktorem B lymfocytů; zajímalo by mě proto, zda je využitelný také k hodnocení aktivity B lymfocytového poolu u systémového lupus erythematoses (SLE). Ve studii o visfatinu a omentinu v synoviální tekutině (ST) u RA a OA je pozoruhodné to, že omentin byl u RA prokazován v ST v koncentraci nižší než u OA, ale s pozitivní korelací k IgM RFs a k ACPA: je pro to bližší vysvětlení? Pro posuzování zánětlivé složky u OA drobných ručních kloubů je přínosné to, že hodnoty S-adiponektinu a S-rezistinu byly u EOA vyšší než u non-EOA přes to, že S-hsCRP hodnoty byly bez signifikantních diferencí.

Druhou metodickou a výsledkovou podkapitolou disertace je prioritní studie o IL-35 u RA a OA. Tento heterodimer z rodiny IL-12 byl podle dostupných údajů doposud studován pouze na animální úrovni. Data pro vyhodnocení byla získávána exploatací širokého metodického potenciálu od ELISA kitů až po imunogenetické analýzy a imunohistochemii vzorků peroperačně získávané synoviální tkáně. Výsledky těchto šetření celkem jednoznačně deklarují IL-35 jako proinflamatorní cytokin a biomarker aktivity u nemocných RA. Tato data – v jistém smyslu – předčila očekávání. Na animální rovině se IL-35 jeví jako cytokin s právě opačnou dominancí ve vztahu k zánětu; nutno ovšem dodat, že ne bezvýhradně. Např. byla zaznamenána jeho proinflamatorní pozice u experimentální Lymeské artritidy (Kuo J et al.: Clin Vaccine Immunol 2011; 18: 1125-1132). V dokumentaci posuzované práce mě zaujal obr. 3.8. o hladinách IL-35 v ST u RA a OA: pozoruhodné je to, že hodnoty u RA mají široké rozmezí v rozložení. U části z nich (18RA) jde o překryv s OA, u části (28RA) jsou hodnoty IL-35 výrazně nad hodnotami u OA. Zajímalo by mě, zda se tyto dvě podskupiny RA lišily ve vztahu k protilátkové autoimunitě (izotypy RFs a ACPA) a k anamnéze biologické léčby. Za velmi cenné považuji data získaná v experimentech demonstrujících indukci IL-35 via TNF-alfa v synoviálních fibroblastech a periferních mononukleárech. Opravňují tyto informace k širší pracovní hypotéze o intercytokinových regulacích v rámci rodiny Il-12 u systémových autoimunitních nemocí? A jak si disertandka představuje další výzkumné kroky v této oblasti? Nehledě na tyto otázky chci zdůraznit, že jde o intelektuální pohyb na hranici neznámého,

který je imanentně prioritní a s velkou motivací pro další výzkum. Diskusní část disertace reflektuje tyto skutečnosti, je koncizně stručná a dobře komentuje stávající data.

Závěr:

Disertace MUDr. Márie Filkové plně odpovídá vysokým nárokům na disertační práci doktorského studijního programu. Využitím široké škály metodik v ní disertandka přispěla řadou původních poznatků k patofyziologii a klinice nejčastějších a nejzávažnějších revmatických nemocí, tj. revmatoidní artritidy a osteoartrózy. Doplnující a upřesňující poznámky a otázky oponenta nikde nesnižují vědeckou úroveň díla. Vzhledem k uvedenému hodnocení konstatuji, že disertační práce prokazuje předpoklady MUDr. Márie Filkové k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.


Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.

II. interní klinika LFUK a FN

Fakultní nemocnice

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: hrncir@fnhk.cz

Hradec Králové 25. 10. 2011