

Oponentský posudek disertační práce

„Význam nových cytokinů v patogenezi revmatických onemocnění“

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Autorka: MUDr. Mária Filková

Školitel:

Doc. MUDr. Ladislav Šenolt, PhD.

Revmatologický ústav

Klinika revmatologie 1. LF UK

Na Slupi 4

128 50 Praha 2

Disertační práce doktorky Márie Filkové se zabývá výzkumem asociací exprese adipokinů a IL-35 při regulaci zánětu u revmatických onemocnění a vztahu k aktivitě nemoci pacientů s RA.

Struktura disertační práce je založena na teoretickém úvodu, dokumentované vlastní výzkumné práci a přílohách 5 publikací se vztahem k dané problematice. Vlastní text čítá 84 stran, 7 tabulek a 17 obrázků. Autorka uvádí k vlastnímu textu habilitační práce přes 200 citací, přiložené články citují celkem 196 zdrojů. 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 autorka rozbor současného stavu studované problematiky, shrnuje recentní názory na patogenezi synovitidy a kloubních erozí u RA, popisuje klinický obraz choroby s akcentem na laboratorní projevy choroby a na hodnocení aktivity choroby. Stručně popisuje osteoartrózu, podrobněji se věnuje erozivní osteoartróze drobných ručních kloubů. Věnuje se významu adipokinů jako jsou adiponektin, rezistin, visfatin, leptin, vaspin či omentin jako proteinů produkovaných tukovou tkání a mapuje současné poznatky o jejich významu a expresi u revmatických chorob, zejména u RA a dotýká se také poznatků o reakci jejich hladin a tkáňové exprese na terapii. Dále Dr. Filková rozebírá povahu rodiny IL-12, zejména interleukinu IL-35.

Definuje jasně cíle disertační práce, což je výzkum významu adipokinů při vzniku celkového i lokálního zánětu u RA a erozivní osteoartrózy, výzkum role IL-35 u RA, výzkum exprese cytokinů v kloubním a systémovém kompartmentu a jejich vztah k aktivitě nemoci.

Vlastní práce je rozdělena do několika podkapitol

1. Sleduje adiponectin v séru 48 pacientů s erozivní OA drobných kloubů rukou, porovnává nálezy u neerozivní OA, koreluje s výskytem zánětu dle kostní scintigrafie i se systémovými projevy zánětu jako je CRP.
2. Vyšetřuje expresi vaspinu a omentinu v místě zánětu u 33 pacientů s RA. Za tímto účel je získaná synoviální tekutina kolenního kloubu, autorka pak koreluje hladiny cytokinů ve výpotku s aktivitou procesu a porovnává nálezy s osteoartrózou (33 pacientů).
3. Zkoumá vliv podání TNFalfa inhibitorů na expresi adipokinů v tukové tkáni u pacientů s RA v odběrových vzorcích tukové tkáně získané biopsií podkožního tuku 9 nemocných před a po 6 měsíční terapii etanerceptem
4. Sleduje vliv terapie rituximabem na sérové hladiny visfatinu, porovnává je s počtem B lymfocytů, tedy s mírou účinnosti B depleční terapie, s hladinou molekuly BAFF ve vzorcích krve 29 nemocných s RA.
5. Provádí podrobnou rešerši významu rezistinu jako regulátora zánětu, která se stává podkladem přehledové publikace v časopise s IF.
6. Zkoumá séra a synoviální tekutinu a tkáň u RA a OA z pohledu exprese IL-35 za použití real time PCR, ELISA, Westernblot, imunohistochemie a konstrukce expresních plasmidů. Výsledky porovnává s aktivitou choroby.

Autorka kriticky hodnotí a diskutuje získané výsledky, poukazuje na paradoxní roli obezity jako protektivního faktoru méně progresivního průběhu RA a poukazuje na pro-zánětlivé vlastnosti IL-35.

Hodnocení: Jedná se o aktuální tematiku. Hypotéza je jasně formulována a cíle práce jsou správně definovány. Zvolené metody, velikosti zkoumaného souboru a zvolené statistické metody odpovídají cílům práce. Výsledky jsou přehledně formulovány. Práce je psána čtivým jazykem. 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. Autorka přispívá tvůrčím způsobem k poznatkům ve zpracované oblasti výzkumu. Jako první autor

publikovala dvě velmi pěkné publikace v časopisech s IF, je součástí týmu, který se danou problematikou intenzivně zabývá a podílela se na přípravě dalších 3 impaktovaných publikací. Autorka také publikovala řadu dalších publikací, které s uvedeným tématem okrajově rovněž souvisejí.

K práci mám dva dotazy:

- a) Jak ovlivňuje hladinu zkoumaných adipokinů terapie glukokortikoidy? Lze ve zkoumaných skupinách pacientů odlišit spolehlivě vliv glukokortikoidů a vlastní choroby na expresi vybraných adipokinů?
- b) V obrázku 3.8 se koncentrace IL-35 u RA rozdělila prakticky do dvou skupin. V první byla identická jako u OA (cca 18 pacientů), u druhé části vykazovala až násobné hodnoty. Lišily se tyto dvě podskupiny od sebe aktivitou, léčbou, seropozitivitou či jinak?

Závěr: Posuzovaná disertační práce obsahuje řadu cenných poznatků, které obohacují pohled na problematiku exprese adipokinů a IL 35 u revmatoidní artritidy a u OA. Práce svědčí nejen pro její 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 autorky 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, 21.11.2011