

## Oponentský posudek disertační práce

<b>Uchazeč:</b>	MUDr. Satu Pešíčková
<b>Pracoviště:</b>	Klinika nefrologie a 1. LF UK v Praze, VFN Praha
<b>Disertační práce:</b>	Lupusová nefritida – nové diagnostické a terapeutické postupy
<b>Oponent:</b>	Doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.
<b>Pracoviště:</b>	III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc

### Text posudku

Ve své disertační práci se MUDr. Satu Pešíčková zaměřuje na problematiku chronického zánětlivého onemocnění, systémového lupus erythematoses (SLE). Jedná se o závažné multiorgánové onemocnění spojené s řadou imunologických abnormalit, především tvorbou autoprotilátek a aktivací komplementového systému. Jedním z nejzávažnějších orgánových postižení u SLE je lupusová nefritida (LN), která představuje závažný rizikový faktor zvýšené morbidity a mortality nemocných se SLE. Diagnóza SLE ev. LN je založena na spektru klinických, sérologických a histologických kritérií, kdy zejména v případě LN představuje biopsie ledviny jediný účinný nástroj detekce přesného rozsahu renálního poškození a nastavení adekvátní terapie. Práce MUDr. Pešíčkové se zabývá novými možnostmi neinvazivní detekce SLE ev. LN, posouzení aktivity onemocnění a hodnocením efektu různých imunosupresivních protokolů při ovlivnění aktivity choroby. Jedná se o vysoce aktuální problematiku, řešenou autorkou v části předkládané práce i na bázi multicentrické, randomizované studie, s předpokládaným dopadem výstupních dat na klinickou praxi.

Vlastní práce je rozdělena do dvou částí, ve kterých autorka ověřovala celkem 5 hypotéz. Výsledky práce byly dosud publikovány formou dvou sdělení v časopise s impakt faktorem, kde je MUDr. Pešíčková spoluautorkou. Je také první autorkou práce odeslané k publikaci, pravděpodobně rovněž do impaktovaného časopisu. Celkem má disertační práce 82 stran textu, 17 tabulek a 14 obrázků a grafů.

Úvod disertační práce předkládá charakteristiku SLE, poukazuje na možné patogenetické mechanismy onemocnění a zmiňuje nová diagnostická kritéria. V souladu se zaměřením disertační práce je podrobněji popsána problematika postižení ledvin u SLE se svým velmi variabilním klinickým obrazem a často pozorovaným rozporem mezi klinickým a histopatologickým nálezem v renálních biopsiích. Podrobněji charakterizuje známé i novější autoprotilátky, u kterých se předpokládá účast v patogenezi SLE a LN, zmiňuje techniky jejich detekce. Zmiňuje rovněž roli komplementu. V poslední části úvodu jsou podrobněji rozvedeny současné standardní léčebné protokoly u SLE a LN.

V první části práce bylo cílem autorky prokázat vztah mezi hladinami protilátky anti-mCRP a aktivitou onemocnění hodnocenou pomocí indexu SLEDAI. Autorka se podrobněji věnuje charakteristice této relativně nové protilátky, která je zaměřená proti monomeru C-reaktivního proteinu. Vyšetření provedla na souboru 57 pacientů se SLE a biopticky verifikovanou LN a na 122 zdravých dobrovolnících, u kterých byly hodnoceny pouze krevní vzorky a sledovány anti-mCRP protilátky. Pokusila se rovněž zhodnotit možnosti opakovaného stanovení anti-mCRP v detekci terapeutické odpovědi na léčbu SLE s LN. Za tímto účelem byl zhodnocen soubor 29 pacientů s nově diagnostikovanou LN, u kterých byl znám výsledek anti-mCRP z doby renální biopsie. Z výsledků a diskuse k první části práce vyplývá, že hladiny anti-mCRP byly vyšší u pacientů s aktivitou LN a korelovaly s celkovou aktivitou SLE hodnocenou pomocí indexu SLEDAI. Vyšší byla také hladina těchto protilátek při horší odpovědi na terapii. Autorka hodnotí nález zvýšené hladiny anti-mCRP protilátek jako marker aktivity a prediktor dlouhodobé odpovědi na standardní léčbu.

V druhé části práce byly porovnány dva léčebné protokoly LN s využitím buď cyklofosfamidu, nebo cyklosporinu A. Hodnoceno bylo 40 pacientů s proliferativní formou LN v rámci randomizované, multicentrické studie. Sledováno bylo dosažení renální remise na konci indukční a udržovací terapie. Z výsledků a diskuse ke druhé části práce vyplývá, že autorka a kolektiv prokázali srovnatelný efekt indukční a udržovací terapie cyklosporinem A či cyklofosfamidem z hlediska navození a udržení léčebné odpovědi. Oba preparáty se rovněž nelišily v dynamice ovlivnění sledovaných autoprotilátek.

#### **Dotazy oponenta k obhajobě disertační práce**

1. Jakou výhodu vidí autorka ve stanovení anti-mCRP protilátky oproti ostatním markerům lupusové aktivity, zejména anti ds-DNA, se kterou vykazuje tato protilátka, jak v práci prokázala, pozitivní korelaci?
2. Domnívá se autorka na podkladě svých nálezů, že lze na základě úrovně vstupních hladin anti-mCRP při diagnóze SLE resp. LN rozhodnout o agresivitě imunosupresivní terapie formou standardní léčby, agresivnějších protokolů či biologické terapie?
3. Možnost diagnostické re-biopsie ledviny u pacientů s LN hodnotí autorka negativně pro značná rizika tohoto výkonu a považuje ji za neoprávněnou. V současné době je ale renální biopsie spíše považována za relativně bezpečnou diagnostickou metodu, zatíženou malým množstvím komplikací. Jaký je názor autorky na provedení re-biopsie u pacientů s rezistentní formou LN na standardní terapii před ev. zahájením agresivnějších protokolů či biologické léčby, zvláště pokud je součástí této standardní terapie kalcineurinový inhibitor cyklosporin A? Perzistence dysfunkce ledvín či její další deteriorace v průběhu této terapie může jít na vrub ne aktivity LN, ale funkční či při dlouhodobějším podávání i morfologické toxicity kalcineurinového inhibitoru. Ta je vysoce individuální a nedá se spolehlivě určit na podkladě sledování krevních hladin inhibitoru.

#### **Závěr**

Disertační práce MUDr. Satu Pešičkové je výsledkem dlouhodobé systematické klinické a výzkumné práce na poli diagnostiky SLE a LN a hodnotím ji jako velmi kvalitní. Po stránce formální je disertační

práce dobře připravena a prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci. Studentka splňuje publikační kritéria pro konání státní doktorské zkoušky na 1. LF UK v Praze. Je navíc předpoklad, že výstupní data této práce budou přijata k publikaci v časopise s impakt faktorem, kde bude doktorandka první autorkou. Doporučuji proto přijmout disertační práci v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit MUDr. Satu Pešičkové titul Ph.D.

V Olomouci dne 14.7. 2014.  
doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.  
vedoucí nefrologického oddělení  
III. interní klinika-NRE  
FN a LF UP Olomouc  
I.P. Pavlova 6, 775 20  
karel.krejci@fnol.cz  
Tel: 585853177



doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.  
18816