

Oponentský posudek doktorské disertační práce MUDr. Satu Pešíčkové, doktorský studijní program Fyziologie a patofyziologie člověka na 1.LF UK

Lupusová nefritida-nové diagnostické a terapeutické postupy

Doktorská disertační práce MUDr. Satu Pešíčkové řeší velmi aktuální téma nových diagnostických a terapeutických postupů při léčbě lupusové nefritidy. Systémový lupus erythematoses (SLE) je autoimunní onemocnění, v jehož patogenezi je klíčová produkce autoprotilátek proti vlastním jaderným a cytoplazmatickým antigenům a tvorba imunokomplexů. Protilátky proti monomeru C-reaktivního proteinu (anti-mCRP) mohou hrát roli v patogenezi lupusové nefritidy (LN). Cílem práce bylo najít souvislost mezi hladinami anti-mCRP a aktivitou LN a odpovědí na léčbu. Dílčí cíle byly následující:

1. Provést korelaci anti-mCRP protilátek s aktivitou onemocnění definovanou indexem aktivity onemocnění SLE (SLEDAI) a porovnání hladin anti-mCRP u pacientů s aktivní a neaktivní formou LN.
2. Provést korelaci hladin anti-mCRP protilátek s mCRP, sérovým amyloidem A (SAA), hladinami anti-dsDNA a anti-C1q.
3. Ve dvouletém sledování porovnat odpověď (parciální a kompletní remise vs relaps či non-response) u pacientů se vstupní pozitivitou a negativitou anti-mCRP.
4. Porovnání odpovědi (navození remise onemocnění (u skupiny léčené cyklosporinem A a cyklofosfamidem po 9 a 18 měsících a 7 letech terapie. Porovnat nežádoucí účinky terapie ve skupině léčené cyklosporinem A a cyklofosfamidem.
5. Porovnání přítomnosti C3, anti dsDNA, hladin anti-C1q a antinukleosomů u pacientů před terapií a po terapii ve skupině léčené cyklofosfamidem a cyklosporinem A.

Anti-mCRP protilátky byly nejprve stanoveny u 57 pacientů s biopticky prokázanou LN, 29 pacientů bylo vyšetřeno v době diagnózy a dále sledováno po medián 5,9 let. Anti-mCRP byly stanovovány in house ELISA metodou, aktivita onemocnění byla hodnocena skórem SLEDAI. Z hlediska výsledků byly hladiny anti-mCRP vyšší u pacientů s aktivitou LN ($p=0,009$), korelovaly s celkovou aktivitou onemocnění SLE ($P=0,002$). Byla zjištěna souvislost těchto protilátek s horší odpovědí po 2 letech terapie ($P=0,014$).

V druhé části práce byla porovnávána standardní léčba proliferativní LN cyklofosfamidem (CFA) s terapií cyklosporinem (CyA). Randomizovaně bylo vyšetřeno 40 pacientů s proliferativní formou LN v léčebném režimu na bázi CFA či CyA. Primárním cílem bylo dosažení renální remise na konci indukční a udržovací fáze. V klinické studii srovnávající efekt terapie CFA a CyA nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinami v dosažení remise či odpovědi na léčbu na konci indukční i udržovací fáze ani v době přežití bez relapsu. Léčba CyA vedla k přechodnému vzestupu TK a reverzibilnímu poklesu GFR. CyA měl tedy podobnou účinnost jako CFA v sekvenční indukční a udržovací léčbě.

Po stránce formální je předložená doktorská disertační práce velmi pečlivě zpracována, má celkem 82 stran textu včetně anglického souhrnu. V literárním přehledu je uvedeno 187 citací zahraničních i českých publikací, které jsou řazeny chronologicky s odkazy v textu práce. Autorka uvedla v seznamu vlastních odborných publikací, které jsou podkladem disertační práce, tři citace prací s IF (jedna odeslána do časopisu), které vycházejí z výsledku studie (součet IF je 5,66). Vedle toho se autorka podílela na publikaci výsledků ve čtyřech dalších časopisech s IF. Z textu předložené disertace vyplývá úzká spolupráce mezi Klinikou nefrologie VFN (prof. V. Tesař, prof. R. Ryšavá) a Revmatologickým ústavem VFN. (prof. C. Dostál, prof. K. Pavelka).

K předložené práci nemám významnější připomínky.

Otázky recenzenta k předložené disertační práci.

1. V klinické praxi je považována za průkazné pro dg. lupus erytomatodes pozitivita anti ds DNA. Autorka se v prezentované studii zabývala stanovením a významem anti-mCRP, kterou užívala i k monitoraci léčby. Jaký je vztah anti dsDNA a anti-mCRP z hlediska dlouhodobé prognózy onemocnění i s ohledem na různé varianty léčby.
2. Ve studii bylo sledováno a srovnáváno léčebné ovlivnění průběhu lupusové nefritidy při podávání CyA a CFA u proliferativních forem LN. V současné době se zavádí u rezistentních forem onemocnění buď podávání mykofenolátu mofetilu či monoklonální anti CD20 protilátky rituximabu. Lze srovnat mechanismy účinku obou léčebných postupů a jaký by měl být v klinické praxi algoritmus imunosupresivní léčby s ohledem na bioptickou klasifikaci renální formy onemocnění.
3. Vzhledem k individuální odpovědi nemocných na podanou léčbu je interpretace výsledků v menších souborech nemocných často obtížná. Nejpřínosnější z hlediska metodického by tedy byla cross-over studie, kdy každý pacient by byl sám sobě kontrolou při změně léčebného režimu. Je takováto studie možná při klinickém sledování nemocných s LN a pokud ano, za jakých podmínek.

Závěrečné hodnocení doktorské disertační práce

Jedná se o originální velmi významné téma s pečlivým relevantním statistickým i grafickým zpracováním dosažených výsledků. Autorka prokázala schopnost samostatné vědecké práce i publikacemi v zahraničních impaktovaných časopisech.

Závěr

Doktorská disertační práce MUDr. Satu Pešičkové obsahuje prioritní vědecké nálezy, je velmi pečlivě zpracována a autorka prokázala schopnost samostatné vědecké práce. Splňuje tedy všechny předpoklady k úspěšné obhajobě před vědeckou komisí. Po úspěšné obhajobě doporučuji udělení titulu PhD za jménem.

V Praze dne 20.8.2014

Prof. MUDr. Vladimír Leplan, DrSc.
Klinika nefrologie IKEM

