

Posudek dizertační práce

MUDr.Lenka Pleštilová

Molekulární aspekty muskuloskeletálních onemocnění a význam malých regulačních RNA

Autorka předkládá dizertační práci na téma „Molekulární aspekty muskuloskeletálních onemocnění a význam malých regulačních RNA“. Uvedená práce odráží výzkumnou činnost autorky v kombinovaném období práce v Revmatologickém ústavu 1.LF UK a dále v delším období práce na zahraničním pracovišti. Uvedené rozdělení doby přípravy se odráží i v rozdělení uvedené práce. Práce tvoří kompaktní celek, spíše volnou skládku několika témat, jimiž se autorka v průběhu své dosavadní profesní dráhy zabývala a která jsou volně spojena tématem muskuloskeletálních onemocnění.

Práce má obvyklý rozsah a formát typický pro dizertační práce, i když teoretická část je v určitých aspektech velmi stručná. Celek je složen právě ze souboru stručných odstavců, věnujících se jednotlivým aspektům práce. Právě souznění představených částí práce v jeden celek není přesvědčivé a představuje určitý slabší bod předložených výsledků.

V rámci muskuloskeletálních onemocnění se autorka soustřeďuje na revmatoidní artritidu, osteoartritidu jako srovnávací skupinu a dále na zánětlivé myopatie.

V rámci vybraných výzkumných cílů se práce dále dělí na část věnující se malým RNA molekulám, dále na skupinu S100 proteinů a na část zabývající se autoprotilátkami. Všechny tyto cíle mají u uvedených onemocnění svůj význam, nelze se však ubránit dojmu arteficiálního propojení drobnějších úkolů tak, jak jsou pokryty publikačními výstupy.

Práce je doložena 7 publikacemi, z nichž u jedné je autorka prvním autorem, dále má první autorství u jedné přehledné české práce. Prvním autorem je i u poslední předložené publikaci, která je však zatím ve formě manuskriptu podaného k recenzi. Právě tento manuskript shrnuje výsledky nejvíce vědecky zaměřené, které autorka zpracovala za doby svého zahraničního angažmá. Tato část se věnuje malým RNA molekulám, jednak ve výzkumu jejich lokální úlohy v synoviální tkáni, jednak jejich vyšetření v periferní krvi. Předložené výsledky jsou velmi zajímavé, i když zatím jsou spíše pilotního charakteru, neboť zasahují do nového, zatím mnoho neprobádaného pole RNA. Právě vzhledem k inovativnímu charakteru by práci prospěla větší propracovanost úvodních kapitol, které dávají přehled o současném stavu znalostí. V této souvislosti využívám možnosti položení *otázky, směřující k bližšímu objasnění důvodů a vysvětlení výsledků, které získala autorka vyšetřením PIWI proteinů a jejich ligandů PIWI-interacting RNAs*. Tyto odstavce sice v práci jsou uvedeny, ale jsou jenom stručně nastíněny a nedávají

jasný pohled na tuto oblast. Výsledky navíc neodhalily významné rozdíly mezi revmatoidní artritidou a osteoartritidou a nechávají otázku úlohy PIWI proteinů a RNA u těchto onemocnění otevřenu.

Další části práce jsou již z českého pracoviště, a popisují úlohu S100 proteinů u zánětlivých myopatií a roli autoprotilátek u revmatických onemocnění. Na obou částech, hlavně potom na vyšetření autoprotilátek, se autorka aktivně podílela a zpracovala výsledky, které ukazují zajímavé, i když ne převratné nálezy.

V této oblasti se taktéž nabízejí otázky:

*Na straně 27, kde je kalprotektin popsán, není z popisu jasné, zda se jedná o S100A8/9 nebo S100A4 (viz text)?*

*S100A8/9 kalprotektin pochází hlavně z neutrofilů. U RA je S100A8/9 zvýšen při aktivitě onemocnění. Jaká je tedy úloha neutrofilů v patogenezi revmatoidní artritidy, zvláště při aktivaci choroby?*

*Proteiny S100A8/9 nebo A12 podle výsledků jasně korelují s CRP. Má tedy dle autorky cenu v klinických podmínkách tyto hodnoty měřit? Mají tato měření nějakou přidanou hodnotu k měření CRP?*

Část týkající se úlohy autoprotilátek je nejvíce klasická z celé dizertační práce, je tedy nejsrozumitelnější, i když i zde by teoretický úvod mohl být lépe zpracován (str.29). K této části nevznáším žádné otázky.

Celkově je práce na dobré úrovni, uchazečka prokazuje své schopnosti vědeckého přístupu k tématu a jeho zpracování. Publikální výstupy jako podklady této práce jsou kvalitní. Z výzkumného hlediska jsou velmi cenné výsledky zkoumání malých RNA molekul, které kromě vlastních výsledků přinášejí i cenné kontakty na zahraniční pracoviště.

Výtkami k této práci je její tematická roztržitost a stručnost teoretických úvodů k jednotlivým částem. Drobnou poznámkou je také upozornění na časté používání zkratk, které jsou sice uvedeny v seznamu, ale ne vždy v textu a někdy jsou matoucí, jako například kombinace zkratk z anglických (MSA myosin specific antibodies) a českých slov (IZM idiopatické zánětlivé myopatie), užití u popisu MSA u IZM.

V Praze 11.11.2015

prof. Anna Šedivá, DSc

Ústav imunologie 2.LF UK a FN v Motole