

Oponentský posudek disertační práce doktorského studijního programu MUDr. Lenky Pleštilové „Molekulární aspekty muskuloskeletálních onemocnění a význam malých regulačních RNA“.

Oponovaná disertace má 130 stran textu vč. 13 obrazů, dvou tabulek, 7 publikací in extenso, jež jsou obsahovým podkladem disertační práce a 205 položek citované literatury, vesměs z recentních čísel periodik s IF. Celkový seznam publikačních výstupů vědecké práce disertandky má 11 článků v časopisech s IF, kde je v pozici prvního autora nebo spoluautora. U publikací s přímým vztahem k tématu disertace je přínos disertandky u každé z nich taxativně vyjmenován. Vědecké dílo MUDr. L. Pleštilové vznikalo především na jejím mateřském pracovišti, tj. v Revmatologickém ústavu (RÚ) Praha, zčásti také během jejího tříletého pracovního pobytu v Centru experimentální revmatologie v Zurichu a spoluprací s experimentálními pracovišti University v Göttingenu. Kumulativní IF časopisů, ve kterých byly publikovány výstupy autorčiny vědecké práce je tč. 50.43, z toho podskupina prací se vztahem k tématu disertace byla zveřejněna v časopisech s kumulativních IF 29,51; aktuální SCI disertandky je 44 a h-index 2.

Vlastní práce má klasickou stavbu s obecným úvodem, vytýčením dílčích cílů a výsledkovou částí. Úvodní přehled problematiky je obsahově i didakticky efektivním vstupem do badatelského projektu o řešených aspektech epigenetiky a autoprotilátek u revmatoidní artritidy (RA) a idiopatických zánětlivých myopatií (IZM). Jednoznačně z něj vyplývá, že autorka se touto tematikou zabývá systematicky, promyšleně a s invenční schopností pojmenovat výzkumné cíle i postupy k jejich realizaci. Všechny součásti disertace byly podrobeny náročnému posuzování při recenzním řízení v časopisech s impakt faktorem; v pozici oponenta se proto mohu omezit hlavně na některé aspekty klinického přístupu.

Těžištěm disertace je nepochybně vstup do epigenetiky RA via PIWIL/piRNA ribonukleotidových komplexů regulujících genovou expresi. Problematika je předmětem publikace v ARD, kde je disertandka v pozici prvního autora. Práce si klade čtyři otázky, z nichž považuji za klinicky zvláště důležité to, že v revmatoidním synoviálním kompartmentu zasahuje PIWIL systém do regulačních mechanismů TNF alfa, což je klasický terč biologické léčby RA. Chci dodat, že epigenetika PIWI proteinů a PIWI-

interagujících RNA je zkoumána hlavně z onkologického aspektu, a pokud jde o vztah k RA, tak jsem v nejfrekventovanějších databázích o tom nenašel žádnou citaci.

Extracelulární miRNA a piRNA molekuly se dají detekovat také v biologických tekutinách vč. buněk zbavených slin nebo v mozkomíšním moku (Bahn JH et al.: Clin Biochemistry 2015;61:221-230) s výsledky, které se jeví jako perspektivní jak z hlediska patofyziologie tak i biomarkerů u systémových (autoimunitních) revmatických nemocí. Zajímalo by mne stanovisko disertandky k této otázce.

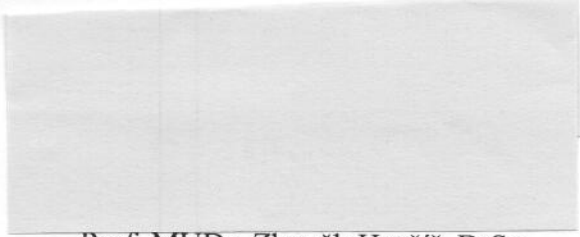
V disertaci obsažená data přispívají k poznatkům o imunopatologii a biomarkerech u RA a IZM ve vztahu k S100 proteinům. Alarminové proteiny S 100 signalizují akutní strukturní změny buněk a tkání. U systémových autoimunitních revmatických nemocí jsou změny jejich koncentrací v biologických tekutinách využívány jako biomarkery aktivity a rezpozivity na terapii. Studium jejich významu u těchto nemocí náleží dlouhodobě k nosným výzkumným projektům RÚ Praha, který tak patří k mála mezinárodně renomovaných pracovišť s vícečetnými výstupy v periodických s IF, jak se o tom lze přesvědčit byť jenom letným náhledem o přísl. databázích. Disertandka přispěla k této problematice originálními daty u IZM a u časné RA. Vztah mezi S100A4, tzv. metastazinem, a rizikem malignity IZM sice nebyl prokázán, je ovšem otázkou, zda rozsáhlejší analýza IZM s asociovanou malignitou by nepřinesla pozitivní data založená na strukturním hodnocení onkologických asociací nejenom topograficky, ale také ve vztahu k dediferenciaci, angiogenezi, zánětlivé infiltraci nádorové tkáně, apod. U časně začínající RA je cenné to, že byla získána data z dynamického sledování v rozmezí 12 měsíců s významem pro posouzení rezpozivity. Tato data byla zveřejněna v časopise BIOMARKERS 2015;20(1):47-51, kde je MUDr. L. Pleštilová spoluautorkou; nebyla sice zavzata do seznamu publikací se vztahem k PGS disertaci, ale podařilo se mně je vypátrat, a myslím si, že tam dobře zapadají.

Z autoprotilátek se vztahem k IZM je z hlediska kliniky a epidemiologie kardiovaskulárního rizika významná studie o autoprotilátkách proti reduktáze 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzymu A, která svědčí pro gradující frekvenci tohoto biomarkeru u statiny indukované imunopatologické nekrotizující myopatie, jmenovitě k atorvastatinu: v hodnocené skupině nemocných tomu tak bylo u 13/27 (48 %). Práce nejen, že podporuje závěry ze studie Mammen AL et al z Johns Hopkins Univ. (Arthritis Rheum 2011), ale je prioritním dokladem

o gradující frekvenci tohoto jevu v posledních letech. Naskytá se otázka o reverzibilitě po ukončení léčby statiny, což by dále potvrzovalo vztah obou proměnných.

Závěr

Disertace paní MUDr. Lenky Pleštilové je vědecky exaktním výstupem její badatelské práce o S 100 proteinech, epigenetice PIWI/piRNA systému a vybraných autoprotilátkách u RA a IZM. Některé výstupy jsou originálními daty v celosvětovém měřítku, všechny ale mají punc originality v přínosu pro patofyziologii a kliniku zkoumaných nemocí. U části publikací je disertandka prvním autorem (např. ARD s IF 10.377/2015), u části v pozici spoluautora s tím, že v disertaci je vždy přesně definováno, v čem spočívá její přínos. Připomínky oponenta mají diskusní význam, a nikde nesnižují vědeckou hodnotu díla. Vzhledem k uvedeným skutečnostem konstatuji, že disertační práce jednoznačně prokázala předpoklady pí. MUDr. Lenky Pleštilové k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu (Ph.D.) za jménem.



Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.

II. interní GE klinika LFUK a FN

Fakultní nemocnice

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: zbynek.hrncir@fnhk.cz

Hradec Králové 30. 11. 2015