



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. lékařská fakulta

ÚSTAV IMUNOLOGIE A MIKROBIOLOGIE

Studničkova 7, 128 00 Praha 2

Česká Republika

Posudek disertační práce

*Mgr. Lucie Šromové*

**Molekuly „DASH systému“ v lokálních a systémových patogenetických procesech revmatoidní artritidy**

Předložená disertace se zabývá studiem významu multifunkční dipeptidylpeptidasy IV (DPP IV) a jí funkčně či strukturálně podobných molekul (DASH systém) při revmatoidní artritidě. Jde o téma velké medicínské a společenské důležitosti, protože revmatoidní artritida je závažným onemocněním, jehož patogenese není dosud plně objasněna a léčebné možnosti jsou omezené. Řešená problematika navazuje na dosavadní zaměření ústavu, kde byla práce provedena. Projekt byl financován grantem Ministerstva zdravotnictví. Výzkum byl založen na klinické spolupráci s Revmatologickým ústavem v Praze, což je zárukou vhodného výběru sledovaných pacientů a kvalifikované klinické interpretace výsledků.

Práce je po formální stránce pěkně provedena. Je členěna obvyklým způsobem: Abstrakt, Úvod, Hypotéza, Cíl práce, Materiál a metody, Výsledky, Diskuse, Závěry a Literatura. K disertaci jsou přiloženy 4 publikace v impaktovaných časopisech, z nichž 3 již vyšly, 4. je v tisku. Dvě publikace, u nichž je L. Šromová první autorkou, obsahují většinu získaných výsledků týkajících se revmatoidní artritidy a DASH systému. Jejich uveřejnění v recenzovaných mezinárodních časopisech je dostatečným důkazem jejich kvality. Další dvě práce, kde je L. Šromová spoluautorkou, mají k disertaci hlavně vztah metodický. Dále je přiložena prezentace z mezinárodní konference a ze Studentské vědecké konference 1. LF UK, při které se L. Šromová umístila na 1. místě ve své kategorii.

Disertace je celkem stručná, což není na škodu, protože výsledky i jejich interpretace jsou obsaženy v příložených původních publikacích. Jenom literární úvod mohl být poněkud podrobnější, zejména pokud jde o složitou a stále se vyvíjející problematiku revmatoidní artritidy a její patogenese. Cíle práce jsou jasně a logicky formulovány a byly zcela splněny. Byly použity moderní sofistikované a adekvátní laboratorní metody (izolace buněk, měření aktivity enzymů, průtoková cytometrie, RT-PCR, imunoenzymatické metody).

Molekuly DASH systému vykonávající důležité regulační funkce byly testovány v krvi, synoviální tekutině a v mononukleárních leukocytech krve a synoviální tekutiny. Nejdůležitější roli z nich při revmatoidní artritidě hraje molekula DPP IV. Byly prokázány korelace mezi koncentracemi a enzymatickou aktivitou DPP IV na jedné straně a závažnosti či aktivitou revmatoidní artritidy na druhé straně. Za nejcennější pokládám intraindividuální sledování koncentrace a aktivity DPP IV. Vzhledem k velké individuální variabilitě lidí je nejvíce vypovídající sledování dynamiky laboratorních ukazatelů a rozvoje onemocnění u jednotlivých pacientů. Tento úsek práce byl jistě organizačně náročný, ale přinesl unikátní výsledky.

Z práce vyplývá, že DPP IV je vhodným laboratorním znakem, který může být využit v diagnostice revmatoidní artritidy, k posouzení dynamiky onemocnění a jeho prognózy a k monitorování léčby. Získané výsledky jsou dobrým východiskem pro další studium dosud ne zcela objasněné patogenese revmatoidní artritidy. Vzhledem k tomu, že průběh onemocnění koreluje s aktivitou DPP IV, je nasnadě, že ovlivňování této enzymatické aktivity by mohlo být využito i léčebně.

Ráda bych položila několik otázek:

- Je nepochybné, že hladiny a aktivita DPP IV v krvi koreluje s průběhem revmatoidní artritidy. Je otázkou, je-li to příčina nebo následek onemocnění.
- Existují nějaké doklady o tom, dochází-li k změně DPP IV ještě před klinickými projevy onemocnění? Pokud by tomu tak bylo, umožnilo by to screening u osob s rizikovým genotypem a včasné nasazení léčby.
- Je snížení hladiny DPP IV v krvi při revmatoidní artritidě způsobeno sníženou tvorbou nebo potlačením uvolňování z buněk? Které buňky jsou zdrojem DPP IV v periferní krvi a které v synoviální tekutině? Jak se z tohoto hlediska v kloubu uplatňují mononukleární leukocyty a jak buňky synovie?

- Co by mohlo být bezprostředním podnětem pro změnu koncentrace a aktivity DPP IV při revmatoidní artritidě?
- Je CD26 exprimováno také na povrchu regulačních T buněk?
- Zánětové cytokiny jsou ovlivňovány volnou nebo na buňky vázanou DPP IV ?

### Závěr

Předložená práce přináší původní a klinicky významné důsledky bezprostředně využitelné pro diagnostiku, monitorování léčby a prognostiku u revmatoidní artritidy. Autorka prokázala metodickou i teoretickou zdatnost a je schopna samostatné vědecké práce. Proto doporučuji, aby disertace byla přijata jako podklad pro udělení vědecké hodnosti PhD.



Prof. MUDr. Ludmila Prokešová, CSc.

V Praze 13. 8. 2015