



MUSS944472

Posudek oponenta habilitační práce

Masarykova univerzita
Fakulta Lékařská
Obor řízení Neurologie
Uchazeč
Pracoviště uchazeče
Habilitační práce (název)

Oponent
Pracoviště oponenta

MUDr. Yvonne Benešová, Ph.D.
Neurologická klinika, Fakultní nemocnice, Brno
Úloha genetické predispozice a vybraných biomarkerů v imunopatogenezi roztroušené sklerózy
prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

MASARYKOVA UNIVERZITA Lékařská fakulta- podatelna	
Č.j./E.č.:
Datum/Čas	22 -11- 2018 /.....
Počet listů dokumentu:	2
Počet příl. a listů/sv.:	1/.....
Počet a druh nelist.příloh:/.....

Text posudku

Předkládaná habilitační práce se zabývá tématem, které patří do oblasti zájmu neurologie, a to jak v oblasti teoretického, tak empirického výzkumu. Téma shledávám jako velmi potřebné a aktuální, neboť roztroušená skleróza (RS) je společensky a zdravotnický velmi závažné onemocnění, které postihuje téměř 2,5 milionu lidí na světě a je hlavní příčinou trvalé neurologické invalidity mladých dospělých osob. Etiopatogeneze tohoto komplexního, interindividuálně velmi variabilního onemocnění není dosud zcela uspokojivě objasněna, nebyly také nalezeny spolehlivé biomarkery použitelné v klinické praxi, poskytující informace o klinickém průběhu a účinnosti specifické farmakoterapie.

V teoretické části práce autorka začíná vymezením klíčových pojmů, věnuje se epidemiologickým, etiopatogenetickým aspektům a patofyziologii onemocnění. Další kapitoly jsou zaměřeny na teoretické pozadí tématu práce, věnují se matrix metalloproteinázám (MMPs), jejich dělení, genové struktuře a podobě u RS, klinickému obrazu a diagnostickým kritériím nemoci.

V empirické části práce je předložen komentovaný soubor vlastních prací, publikovaných v renomovaných zahraničních časopisech (J Neuroimmunol, Multiple Sclerosis, J Mol Neurosci, J Neurol Sci) na téma vztahu kandidátních genetických polymorfismů v genech pro (HLA) HLA-DRB1*1501, MMP-9, MMP-2, TIMP-2, interleukin (IL) IL7RA, receptoru pro vitamin D (VDR) a angiotensinogen (ATG) k RS a publikace zabývající se stanovením hladin enzymů MMP-9, MMP-2 a jejich tkáňových inhibitorů-TIMP-1 a TIMP-2 v séru. Adekvátně jsou diskutovány výsledky šetření autorky s relevantními údaji ze světové literatury, což považuji za jeden z největších přínosů práce. Teoretickou i empirickou část práce hodnotím pozitivně.

Formální zpracování práce odpovídá požadavkům kladeným na habilitační práci, za pozitivní a významné považuji velké množství prostudovaných primárních zdrojů, zejména anglosaské literatury (téměř 300), vhodně je umístěn seznam zkratk. V práci se objevují některé drobné nedostatky, např. chybně uvedené spojovníky místo pomlčky.

Cílem práce byla analýza kandidátních genetických polymorfismů ve vztahu k RS, zjištění genetické predispozice k rozvoji nemoci v české populaci, vyhodnotit jejich vliv na průběh a progresi choroby a zjistit případné rozdíly mezi pohlavími, protože RS se častěji vyskytuje u žen.

Autorka se zaměřila na geny a jejich varianty, které ovlivňují komplexní patogenetický proces. Jedná se jednak o geny pro lidské leukocytární antigeny (HLA), které hrají klíčovou roli ve zpracování a prezentaci antigenů myelinu T-lymfocytům; geny kódující MMPs a ATG, které se významně podílí na porušení hemato-encefalické bariéry (HEB), geny kódující prozánětlivé cytokiny, které se podstatně podílí na progresi vlastního zánětlivého procesu a geny kódující VDR. Vitamin D3 je velmi významným environmentálním faktorem, který prostřednictvím VDR navozuje silné antiproliferativní, prodiferenční a imunomodulační účinky.

Druhá část práce si klade za cíl nalézt přínosné laboratorní biomarkery, měřitelné v séru a využitelné v klinické praxi. Autorka vychází z patofyziologických nálezů, že jedním z nejdůležitějších faktorů, podmiňujících rozvoj a progresi tohoto onemocnění je zvýšená migrace zánětlivých buněk přes HEB. Klíčovou roli v tomto procesu hrají MMPs, zejména MMP-9 a MMP-2. Zvýšená produkce, aktivace a případná imbalance mezi MMPs a jejich tkáňovými inhibitory se podílí v patogenezi RS. Byly stanoveny hladiny těchto MMPs a jejich inhibitorů v séru a vyhodnocen jejich vztah ke klinickému průběhu, stupni postižení a tíži onemocnění. Hlavní cíl práce byl splněn.

Za významná pro neurologickou praxi považují zejména původní zjištění autorky, a to distribuci vyšetřovaného genetického polymorfismu (rs3135388) v genu pro HLA-DRB1 *1501 jakožto významného faktoru vnímavosti k rozvoji RS v české populaci, signifikantní snížení frekvence T alely polymorfismu -1562C/T v genu pro MMP-9 ve skupině RS pacientů či hraniční průkaz asociace TIMP-2 +853G/A genetického polymorfismu s vyšším rizikem rozvoje RR RS, přičemž tento výzkum dosud nebyl dle autorky v současné době prováděn.

Pro klinickou praxi považují dále za významné potvrzení zvýšené hladiny MMP-9 v séru a zvýšení poměru MMP-9/TIMP-1 ve skupině pacientů s RS a u skupiny nemocných s RR RS a SP RS při srovnání s kontrolní skupinou či zjištění zvýšené hladiny MMP-2 v séru a MMP2/TIMP-2 ratio ve skupině PP RS. Stanovení sérových hladin MMPs a jejich inhibitorů může být přínosné zejména pro monitoraci průběhu terapie.

Tato práce významně přispívá k lepšímu povědomí o imunopatologických mechanismech RS, které podmiňují vnímavost k rozvoji a progresi choroby, což může vést nejen k přesnější diagnostice typu onemocnění RS, ale i cílenějším terapeutickým postupům.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

1. Jaké biomarkery u RS se jeví na základě Vašich výzkumných šetření jako perspektivní pro případnou rutinní neurologickou praxi?
2. Vzhledem k významu MMPs v imunopatogenezi onemocnění se nabízí otázka, zda byly provedeny terapeutické studie s inhibitory MMPs.

Závěr

Habilitační práce MUDr. Yvonne Benešové, Ph.D., s názvem Úloha genetické predispozice a vybraných biomarkerů v imunopatogenezi roztroušené sklerózy splňuje požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Neurologie.

V Olomouci dne 20. 11. 2018

prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

UNIVERZITA PALACKÉHO OLOMOUC
Lékařská fakulta
Neurologická klinika
I. P. Pavlova 6. 775 20 Olomouc
Přednosta: prof. MUDr. Petr KAŇOVSKÝ, CSc., FEAN
Tel.: 588 443 400