



Příloha č. 11

Posudek oponenta habilitační práce

Masarykova univerzita

Fakulta

Obor řízení

Uchazeč

Pracoviště uchazeče

Habilitační práce (název)

Oponent

Pracoviště oponenta

Lékařská

Neurologie

MUDr. Yvonne Benešová, PhD.

Masarykova univerzita, LF, Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

Úloha genetické predispozice a vybraných biomarkerů v imunopatogenezi roztroušené sklerózy

Doc. MUDr. Jarmila Szilasiová PhD.

UPJŠ LF Košice, Neurologická klinika, Trieda SNP 1, 07011, Košice

MASARYKOVA UNIVERZITA

Lékařská fakulta- podatelna

Č.j./E.č.:

Datum/Čas **23-11-2018** /.....

Počet listů dokumentu: **3**

Počet příl. a listů/sv.: **2** /.....

Počet a druh nelist.příloh:/.....

Text posudku:

Práce sa zameriava na vysoko aktuálnu tému súčasnosti – hľadanie faktorov objasňujúcich etiopatogenézu roztrúsenej sklerózy. Autorka v práci, ktorá má vrátane obsahu a zoznamu použitých bibliografických odkazov 140 strán, predkladá svoje výsledky vedeckých projektov zameraných na výskum vybraných kandidátnych génov začlenených v patogeneze roztrúsenej sklerózy (RS), objasňuje rizikové genetické polymorfizmy v regulácii vzniku tohto ochorenia.

Práca obsahuje po úvodnom prehľade doterajších informácií v problematike roztrúsenej sklerózy ako sú definícia, epidemiológia, geografický výskyt RS, vplyv etnika, migrácie a pohlavia na RS. V časti etiopatogenéza, poskytuje širší prehľad doteraz známych enviromentálnych (vírusové infekcie, slnečné žiarenie a vitamín D, stres, výživa, sociálne podmienky, kultúrne faktory) a genetických faktorov (MHC, asociácia HLA s RS, terapia založená na ovplyvnení HLA) podieľajúcich sa na rozvoji RS. Podčiarkuje multifaktoriálnu etiológiu RS a komplexnosť génových interakcií, enviromentálnych a epigenetických vplyvov.

V ďalšej časti sú rozpracované doteraz známe fakty o charaktere, rozdelení a úlohe metalloproteináz (MMP) v patogeneze RS, ako aj ich génov. Autorka si stanovila dva okruhy (ciele) práce a dve základné hypotézy, ktoré overovala:

1/Genetická štúdia – analýza genetických polymorfizmov vybraných kandidátnych génov a stanovenie frekvencie alel a distribúcie génov v súbore svojich pacientov, ich vzťah k vnímavosti na RS, rozdiely medzi pohlaviami, vzťah k disability chorých a interakcie medzi dvoma genetickými polymorfizmami.

2/Výskum hladín enzýmov MMP-9, MMP-2 a ich tkanivových inhibítorov TIMP-1 a TIMP-2 v sére chorých s RS a zhodnotenie ich vplyvu na klinický priebeh a stupeň postihnutia (disability) chorobou. Autorka chcela týmito štúdiami objasniť úlohu HLA, metalloproteináz, IL-7, vitamínu D a ATG v patofyziológii RS. Hlavnú časť tvorí komentovaný súbor vlastných prác:

1. Benešová Y, Vašků A, Štourač P, Hladíková M, Fiala A, Bednařík J. Association of HLA-DRB1*1501 tagging rs3135388 gene polymorphism with multiple sclerosis. J. Neuroimmunol 2013;255(1-2):92-96. Výstupom je zistenie, že distribúcia polymorfizmu rs3135388 môže determinovať v českej populácii genetickú vnímavosť vo vzniku RS, hlavne u žien.

2. Benešová Y, Vašků A, Štourač P, Hladíková M, Beránek M, Kadaňka Z, Novotná H, Bednařík J. Matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-2 gene polymorphism in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol* 2008; 205(1-2):105-109. Touto štúdiou autori poukazujú na významnú asociáciu polymorfizmu -1562 C/T génu pre MMP-9 a vyšším rizikom RS hlavne u žien a poukazujú na vplyv génov pre MMP-9 a MMP-2 na rozvoj ochorenia ako aj ich možnosť využitia ako biomarkerov v klinickej praxi.
3. Benešová Y, Vašků A, Štourač P, Hladíková M, Okáčová I, Bednařík J. Asociace polymorfizmu v genu pro matrix metalloproteinázu-2 a tkáňový inhibitor metalloproteinázy-2 s roztrúsenou sklerózou. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/3:314-319. V porovnaní so súborom zdravých kontrol neboli u RS zistené významné asociácie sledovaných polymorfizmov a teda vyšetrené polymorfizmy nie sú rizikovými faktormi vnímavosti na RS v českej populácii.
4. Benešová Y, Vašků A, Novotná H, Litzman J, Štourač P, Beránek M, Kadaňka Z, Bednařík J. Matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-2 as biomarkers of various courses in multiple sclerosis. *Mult. Scler* 2009;15(3):316-322. V práci bolo dokázané, že významné zvýšenie MMP-9, MMP-9/TIMP-1 koreluje s výskytom RR formy RS, odráža stupeň porušenia HEB a intenzitu zápalu v CNS. Významné zvýšenie MMP-2, MMP-2/TIMP-2 bolo zistené u progresívnej formy RS, a teda oba vyšetované parametre možno považovať za užitočné biomarkery RS.
5. Křenek P, Benešová Y, Bienertová- Vašků A. The impact of Five VDR Polymorphism on Multiple Sclerosis Risk and Progression: a Case- Control and Genotype-Phenotype Study. *J Mol Neurosci*. 2018 Mar 28. V práci ide o analýzu piatich polymorfizmov v géne pre VDR a vyhodnotenie ich vplyvu na vnímavosť a k rozvoju RS, stupeň postihnutia pacienta, priebeh ochorenia a rozdiely medzi mužmi a ženami. V skupine 296 pacientov nebola zistená asociácia medzi vyšetrenými polymorfizmami a vnímavosťou k RS. Po rozdelení do podskupín podľa pohlavia bol významný rozdiel medzi skupinou mužov a zdravými kontrolami vo frekvencii alel a/alebo genotypovej distribúcii v polymorfizme TaqI, BsmI a ApaI. U žien sa zistil významný rozdiel v prítomnosti alel a genotypov ApaI oproti kontrolám. Štúdium funkčného genetického polymorfizmu EcoRV ukázalo významne vyšší výskyt alely C u mužov s RS v porovnaní s kontrolami. U žien sa genotyp CT spájal so významne vyšším rizikom rozvoja primárne progresívnej RS. Variabilita vyšetrených polymorfizmov v géne pre VDR je rizikovým faktorom vnímavosti a progresie RD v českej populácii, pričom u mužov ovplyvňuje riziko rozvoja choroby, kým u žien priebeh a závažnosť ochorenia.
6. Hladíková M, Vašků A, Štourač P, Benešová Y, Bednařík J. Two frequent polymorphisms of angiotensinogen and their association with multiple sclerosis progression rate. *J Neurol Sci*. 2011;303(1-2): 31-34. V tejto štúdii sa nedokázal významný rozdiel medzi skupinou RS a kontrol v genotypovej či alelickej distribúcii pre skúmané polymorfizmy (-6)A/G a M235T. Korelácia bola zistená medzi polymorfizmom M235T a mierou postihnutia chorých RS.
7. Benešová Y, Vašků A, Štourač P, Hladíková M, Okáčová I, Bednařík J. Association of IL-7RA rs6897932 gene polymorphism with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2014; 21 (Suppl.1) 686. Štúdia prezentovaná formou posteru nenachádza v polymorfizme IL-7RA rs6897932 súvislosť medzi skupinou pacientov s RS a kontrolami, teda skúmaný polymorfizmus nie je rizikovým faktorom vzniku RS. Významný rozdiel vo výskyte alel bol zistený medzi kontrolami a skupinou mužov s RS.

V závere autorka vo forme prehľadu vymenuje jednotlivé významné nálezy z jej publikovaných prác a to v časti genetické štúdie a v časti štúdie hladín metalloproteináz a ich inhibítorov (ako vyššie uvedené závery). V diskusii autorka porovnáva svoje výsledky a závery s nálezmi iných štúdií a autorov, vyzdvihuje silné stránky výskumu, a ich možný prínos do klinickej praxe.



Prácu hodnotím vysoko pozitívne, autorka preukazuje veľmi dobrý vedecký profil, jej výsledky výskumu a závery významne obohacujú doterajšie znalosti v danej problematike, objasňujú genetickú predispozíciu k RS v českej populácii, vplyv týchto faktorov na individuálny priebeh choroby a rezpozivitu na danú liečbu. Výsledky by mohli napomôcť v zlepšení individualizácie liečby chorých s RS i v monitoringu efektu liečby choroby.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:

1. Ktoré z uvedených vami sledovaných laboratórných biomarkerov by ste zaviedli do rutinej praxe neurológov pracujúcich v RS v centrách ako efektívny parameter rezpozivity pacienta na DMT liečbu a prečo?

Závěr

Habilitační práce MUDr. Yvonne Benešové PhD. „Úloha genetické predispozice a vybraných biomarkerů v imunopatogenezi roztrúšené sklerózy“ *splňuje – nesplňuje* požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru neurologie.

V Košiciach dňa 19.11.2018.

.....
podpis