

Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Zuzany Matejčíkové s názvem Zápalové markery v sére a likvore u pacientov s roztrúsenou mozgomiechovou sklerózou

Autorka předkládá dizertační práci v rozsahu 108 stran, zaměřenou na zjištění zda existují rozdíly v hladinách vybraných zánětlivých markerů u pacientů s roztroušenou sklerózou v séru a likvoru. Zvolené téma je aktuální a přínosné, neboť nejen napomáhá pochopit mechanismy imunopatogeneze tohoto onemocnění, ale přispívá také k rozvoji nových možností léčby a ovlivnění prognózy této choroby. Práce zcela jednoznačně splnila sledovaný cíl a prokázala v extenzivní práci u pacientů s MS sníženou hladinu IL-8 v séru a vyšší v likvoru oproti kontrolní skupině i když některé práce překládané výsledky nepotvrzují. Za klad práce považují reálné hodnocení těchto výsledků autorkou. Hodnocený text je po formální a stylistické stránce zpracován na vysoké úrovni a autorka prokázala hlubokou znalost problematiky. Výsledky vlastní práce jsou publikovány in extenso v zahraničních časopisech s dostatečným IF (2.5 , 1.1).

Formální připomínky

V práci se objevují některé drobné nedostatky:

- 1) v práci je větší množství drobných překlepů a gramatických chyb
- 2) na str. 23 by bylo vhodné ještě zmínit OCT
- 3) v obou původních pracích je kontrolní skupina tvořena nehomogenním souborem: vertebrogenní pacienti, bolesti hlavy a závratě.

Věcné chyby:

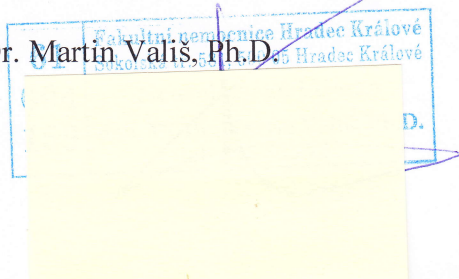
- 1) natalizumab lze podávat dle platného SPC pouze v intervalu 1x 4 týdny a zde uvedeno chybné dávkování 1x 4-6 týdnů str. 31
- 2) str. 33 zde jistě nutné zdůraznit indukci více než 30% výskytu thyreopatií a imunitní trombocytopenické purpury
- 3) str. 36 chybí možnost alternativní p.o. pulsní léčby MP
- 4) str. 37 zde je absence kanabinoidů (Sativex).

Souhrn:

Dizertační práce přináší původní výsledky a splňuje kladené požadavky v oboru. Téma je zpracováno přehledně a srozumitelně. Tuto dizertační práci jednoznačně doporučuji k obhajobě a v případě úspěšného obhájení autorky dělení vědeckého titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle §47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Hradci Králové dne 02. července 2017

doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.



Oponentský posudek disertační práce „Zápalové markery v séru a likvore u pacientů s roztrúsenou mozgovomiechovou sklerózou“ MUDr. Zuzany Matejíčkové lékařky Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc

Význam stanovení biomarkerů u roztroušené sklerózy mozkomíšni je aktuálním vědeckým tématem. Biomarkery jsou zkoumány za účelem objasnění jejich role v patofyziologii onemocnění, případně v diagnostice a prognóze průběhu roztroušené sklerózy. Z tohoto pohledu se tedy autorka věnuje odborně relevantnímu tématu.

Uvedená práce obsahuje 108 stran textu, v první části je zpracován obecný úvod do současné problematiky roztroušené sklerózy zahrnující aspekty patofyziologie, diagnostiky a současné terapie tohoto onemocnění. Text obsahuje řadu ilustrativních obrázků, tabulek a grafů usnadňujících orientaci v dané problematice.

Ve speciální části autorka prezentuje vlastní téma výzkumu, které publikovala ve dvou zahraničních odborných článcích. Cílem výzkumného projektu bylo sledování vybraných zánětlivých parametrů (IL-6, IL-8, IL-10, beta-2 mikroglobulin a orosomukoid) v likvoru a v séru u pacientů s prvními příznaky roztroušené sklerózy a v kontrolním souboru pacientů bez tohoto onemocnění. K vlastnímu laboratornímu stanovení uvedených biomarkerů byly použity metody ELISA a imunonefelometrie. Výsledky byly zpracovány za použití statistického softwaru SPSS verze 15.

Práce obsahuje originální výsledky v podobě zjištění statisticky významné elevace IL-8 a beta-2-mikroglobulinu v likvoru pacientů s prvními příznaky roztroušené sklerózy v pilotní studii ($p < 0.0001$, 0.007 resp.) a v následném rozšířeném sledování bylo zjištěno, že hladina IL-8 byla statisticky signifikantně nižší v séru pacientů s prvními příznaky roztroušené sklerózy. Tyto zjištění vedlo autorku k postulování hypotézy o možném přestupu IL-8 z oběhu do CNS v důsledku porušené hematoencefalické bariéry již v časných fázích onemocnění a k verifikaci této hypotézy se rozhodli zhodnotit QAlb jako parametr funkce hematoencefalické bariéry. Autorka prokázala za použití statistické metody Spearmanova koeficientu středně významnou korelaci mezi IL-8 a QAlb, potvrzující hypotézu o poruše hematoencefalické bariéry již v časných fázích onemocnění.

V uvedených výsledcích spatřuji originální přínos k neuroimunologické problematice roztroušené sklerózy a potvrzují konkrétní přínos předkladatelky této disertační práce. Formální úprava práce je odpovídající, rovněž tak jazyková úroveň (drobné překlepy zejména str. 61 poslední odstavec) a zahrnuté publikace splňují požadavky doktorského studia.

Otázky autorce k obhajobě:

- 1) Definovat strukturálně a funkčně hematoencefalickou a hematolikvorovou bariéru a jejich roli v transportu látek mezi cirkulací a CNS. Na str. 60 předposlední odstavec pojednává o hematolikvorové bariéře a přestupu do CNS, ve většině ostatního textu uvádí hematoencefalickou bariéru v uvedeném kontextu
- 2) Uvést vlastní hodnoty QAlb v rámci věkové normy u pacientů v souboru RS, resp. vyznačit kolik těchto pacientů mělo abnormální hodnoty. Z uvedeného textu vyplývá jen výsledek statistického hodnocení.
- 3) Uvést krátkou přehlednou biologii IL-8, tj. produkci, koncentrace, mechanismus transportu a přestupu, biologický poločas a možné metodiky jeho stanovení. Uvedené parametry mnohdy

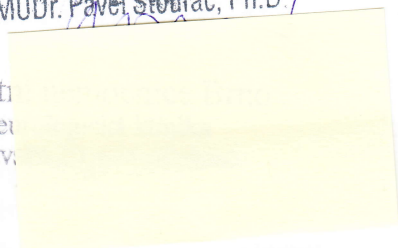
hrají významnou roli při stanovení a interpretaci výsledků a nepochybně stojí v pozadí často nejednotných výsledků různých publikací jak sama autorka v práci zmiňuje.

Závěr: Předloženou disertační práci doporučuji k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle §47 Zákona o vysokých školách č.111/98 Sb.

V Brně dne 15.7. 2017

Doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.

Fakulta
Nejvyšší
Jihlava



OPONENTSKÝ POSUDEK DOKTORSKÉ DIZERTAČNÍ PRÁCE

„Zápalové markery v sére a likvore u pacientov s roztrúsenou mozgovomiechovou sklerózou“

MUDr. Zuzana Matejčíková

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
(obor neurologie)

v Olomouci, dne 30. 7. 2017

Předkládaná dizertační práce MUDr. Zuzany Matejčíkové se zabývá úlohou zánětlivých markerů, konkrétně prozánětlivých cytokinů, u pacientů se sclerosis multiplex. Jedná se o práci z oblasti aplikovaného biomedicínského výzkumu s potenciálním praktickým dopadem pro inovaci přístupů k péči o pacienty s tímto závažným onemocněním.

Téma práce je velmi aktuální. Výzkum demyelinizačních nemocí je na Neurologické klinice LF UP a FN Olomouc na vysoké úrovni a již tradičně k tomu podstatně přispívá diagnostická i výzkumná činnost jejího školitele prof. MUDr. Jana Mareše, Ph.D., vedoucího Centra demyelinizačních nemocí olomoucké kliniky (CDEMO), v jehož likvorologické laboratoři byla práce provedena.

Dizertační práce o rozsahu přes sto stran obsahuje úvodní část včetně aktuálního literárního přehledu řešené problematiky, experimentální část s metodikou a výsledky vč. tabulek a výsledkových grafů (separátně pro dvě etapy výzkumu), diskusi o šesti stranách a závěr v anglickém jazyce. Seznam literatury obsahuje téměř sto položek, některé představují odkazy na různé části učebnic a skript.

Vyznění práce by prospělo pečlivější zpracování, kromě značného množství překlepů by celkový dojem a orientaci čtenáře zlepšila kvalitnější obrazová dokumentace a také zřetelnější oddělení metodické a výsledkové části.

Co se týče kvality práce, po metodické stránce vč. statistické analýzy je adekvátní a umožňuje řešení zadaných cílů. Výsledky, kterých dizertantka dosáhla, prošly mezinárodní oponenturou, tj. byly prezentovány na mezinárodních kongresech v Evropě i USA a po úspěšném peer review byly publikovány, a to formou dvou sdělení v časopisech s impakt faktorem (IF), MUDr. Matejčíková je přitom jejich první autorkou. První práce byla publikována v r. 2015 časopise *Journal of Neural Transmitters (Vienna)*; IF 2.587, druhá pak letos v časopise *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (IF cca 1.6). Hlavní zjištění (**zvýšení hladiny interleukinu-8 v likvoru nemocných s nově diagnostikovaným onemocněním**) bylo již několikrát citováno v mezinárodním písemnictví.

K dizertační práci mám následující **dotazy**:

1. Zvažovali jste, spolu se školitelem, i vyšetření jiných cytokinů či biomarkerů?
2. V úvodu, v části o terapii Fingolimodem se na str. 30 (řádek 11) čtenář dozví, že „*Pokiaľ poklesne absolutný počet lymfocytov pod 0,2 g/l je nutné liečbu ukončiť*“. Kde je v tomto tvrzení chyba?
3. V úvodu, v oddíle o genetice roztroušené sklerózy, zmiňujete možnou úlohu epigenetických faktorů v patogenezi studovaného onemocnění (str. 11 dole) Můžete, prosím, upřesnit a rozvést?
4. Existuje, podle Vás, možnost uplatnění měření Vámi stanovených cytokinů v likvoru při sledování klinického vývoje nemoci, příp. posuzování její závažnosti (např. ve smyslu charakterizace forem nemoci, popsaného Vámi např. na str. 16)?

5. Mohla byste, prosím, upřesnit, jak zamýšlíte pokračovat při práci na přehledném článku, který tvoří závěr dizertace, např. rozšířením textu (t. č. 4 strojopisné strany včetně českého a anglického abstraktu), dokumentace formou tabulky / schématu / ilustrace či doplněním citačního aparátu (t.č. 15 citací)? Nebo se jedná o text typu „minireview“ a je míněn jako postgraduální text?

Závěr

MUDr. Zuzana Matejčíková spolu se svým školitelem a dalšími spolupracovníky z týmu Neurologické kliniky LF UP a FNOL získala původní nové poznatky, které rozšiřují úroveň poznání dílčích aspektů zánětlivých cytokinů u roztroušené sklerózy. Tím splnila náplň doktorského studia a lze proto hodnocení uzavřít:

Předložená práce splňuje požadavky kladené na dizertační práce, doporučuji ji k obhajobě. Na základě úspěšné obhajoby doporučuji udělení titulu Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

prof. MUDr. Martin Petřek, CSc.

Ústav patologické fyziologie LF UP Olomouc