



Posudek oponenta habilitační práce

Masarykova univerzita	
Fakulta	Lékařská
Obor řízení	Neurologie
Uchazeč	MUDr. Yvonne Benešová, Ph.D.
Pracoviště uchazeče	Neurologická klinika, Fakultní nemocnice, Brno
Habilitační práce (název)	<i>Úloha genetické predispozice a vybraných biomarkerů v imunopatogenezi roztroušené sklerózy</i>
Oponent	Prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.
Pracoviště oponenta	Neurologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Text posudku

Předkládaný habilitační spis se zabývá tématem, které patří do oblasti zájmu neurologie, a to jak v oblasti teoretického, tak empirického výzkumu. Téma shledávám jako potřebné a aktuální, neboť dosud nebyly v některých oblastech genetických polymorfismů ve vztahu k roztroušené skleróze (RS) publikovány rozsáhlejší studie.

V teoretické části práce autorka začíná vymezením klíčových pojmů, věnuje se epidemiologickým a etiopatogenetickým aspektům roztroušené sklerózy, další kapitoly se pak věnují teoretickému pozadí tématu práce, a to matrix metalloproteinázám (MMPs), jejich dělení, genové struktuře a podobě u roztroušené sklerózy. Následně se autorka vrací k tématu klinických a diagnostických aspektů roztroušené sklerózy (pro logickou přehlednost bylo vhodnější tyto dvě kapitoly předřadit před MMPs, které již představují specifický faktor, jeví jako nadbytečné nebo nerelevantní k danému tématu, jemuž se autorka ve své práci primárně věnuje). V teoretické části se některé odstavce jeví jako nadbytečné či nerelevantní k tématu (např. fotografie autora, jenž poprvé popsal onemocnění RS, detailní rozbor hypotéz o vlivu virů na vznik onemocnění RS, uvedení mapy Norska v souvislosti s vlivem slunečního záření na rozvoj RS na s. 19, fotografie plaky s makrofágy na s. 46 ad.).

V empirické části práce je předložen komentovaný výčet článků publikovaných na téma vztahu MMPs a RS. Adekvátně jsou diskutovány výsledky šetření autorky s výsledky jiných výzkumů, což považuji za jeden z největších přínosů práce. Empirickou část práce lze hodnotit pozitivně, ale bylo by vhodné možné zřehlednění směrem k lepší viditelnosti celkového designu a výsledků výzkumů.

Formální zpracování práce odpovídá požadavkům kladeným na habilitační práci, za pozitivní a významné považuji velké množství prostudovaných primárních zdrojů zejména anglosaské literatury, vhodně je umístěn seznam zkratk. V práci se objevují se některé drobné nedostatky, např. s ohledem na jazyk práce uvedení obrázků v původním (anglickém) jazyce, aniž by byly alespoň v legendě obrázku vysvětleny jednotlivé pojmy, které se na obrázku nacházejí. Na s. 10, 11 se objevuje kombinace českého a anglického jazyka. Stylisticky neobratné je rovněž uvádění dvou nadpisů za sebou (např. 4.1.4 a 4.1.4.1, 6 a 6.1 ad.), aniž by první nadpis uvozoval jakýkoliv text. Z pravopisného hlediska se dále vyskytují chyby jako

chybně uvedená procenta bez mezery za číslem (např. s. 28), chybně uvedené spojovníky místo pomlčky (např. s. 30) ad.

Hlavní cíl práce byl splněn. V práci není uveden souhrnný přehled o metodice jednotlivých výzkumných šetření, která jsou prezentována v konkrétních článcích, jaký byl sled výzkumných šetření, zda mezi nimi existuje vzájemná souvislost či závislost či zda byli pacienti součástí vícero výzkumných šetření. Nejsou tak uvedeny souhrnné údaje o počtu pacientů a členů kontrolní skupiny v rámci stanoveného celkového cíle práce. I v případě, že se jedná o přehled publikovaných jednotlivých prací, je (v souladu se směrnicí MU k habilitačnímu řízení) úkolem autora s ohledem na to, že si stanovil celkový cíl práce, popsat pro tento celkový cíl jeho dílčí aspekty (hypotézy, materiál a metodika, souhrn výsledků a jejich diskuze).

Za významná pro neurologickou praxi považují zejména původní zjištění autorky, a to distribuci vyšetřeného 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 potvrzení zvýšené hladiny MMP-2 v séru a MMP-2/TIMP-2 ratio ve skupině PPMS. Stanovení sérových hladin MMPs a jejich inhibitorů může být přínosné zejména pro monitoraci průběhu terapie.

Přes drobné formální nedostatky práce lze označit tuto práci za významný příspěvek k lepšímu povědomí o imunopatologických mechanismech RS, které podmiňují progresi choroby, což může vést nejen k přesnější diagnostice typu onemocnění RS, ale i zacílenějším terapeutickým postupům.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

- 1) V rámci cílů bylo stanoveno nalezení sérových biomarkerů ve vztahu ke klinickému průběhu, tíži onemocnění a stupni postižení. V jakém typu závislosti se projevila korelace MMP-2, MMP2/TIMP2 ve vztahu ke stupni postižení (EDSS) u jednotlivých typů RS?
- 2) Jaké biomarkery u RS se jeví na základě Vašich výzkumných šetření jako perspektivní pro případnou rutinní neurologickou praxi?

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 17. 3. 2017