

Posudek oponenta habilitační práce

Masarykova univerzita	
Fakulta	Lékařská
Obor řízení	Neurologie
Uchazeč	MUDr. Yvonne Benešová, PhD.
Pracoviště uchazeče	Masarykova univerzita, LF, Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Brno
Habilitační práce (název)	Úloha genetické predispozice a vybraných biomarkerů v imunopatogenezi roztroušené sklerózy
Oponent	Doc. MUDr. Jarmila Szilasiová PhD.
Pracoviště oponenta	LF UPJŠ Košice, Neurologická klinika, Trieda SNP 1, Košice

Text posudku: Autorka v práci ktorá má vrátane obsahu a zoznamu použitých bibliografických odkazov 132 strán. predkladá svoje výsledky vedeckých projektov zacielených na výskum vybraných kandidátnych génov začlenených v patogenéze 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, vplyv etnika a pohlavia na RS, etiopatogenéza, 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 a úlohe metaloproteináz v patogenéze RS ako aj ich génov. Autorka si stanovila dva okruhy (ciele) práce a stanovila si 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 disabilite 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 chorobou. Autorka chcela týmito štúdiami objasniť úlohu HLA, metaloproteináz, IL-7, vitamínu D a ATG v patofyziológii RS. Hlavnú časť tvorí komentár súboru 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 nález, 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 dokazujú 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 jako 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 roztrúšenou sklerózou. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/3:314-319. V porovnaní so súborom zdravých kontrol neboli u RS zistené signifikantné 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 signifikantné zvýšenie MMP-9, MMP-9/TIMP-1 koreluje s výskytom RR formy RS, odráža stupeň porušenia HEB a intenzitu zápalu v CNS. Signifikantné 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. 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 štúdií 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.
6. 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. Štúdiá 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.
7. Pripravovaný manuskript: Benešová Y, Vašků A, Křenek P, Bednařík J. Asociace polymorfizmu rs4516035 genu pro receptor vitamínu D3 s roztrúšenou sklerózou. Výsledky práce preukazujú že variabilita v géne pre receptor vitamínu D by sa mohla podieľať na vnímavosti na vznik RS v českej populácii.

V závere prehľadu autorka vymenováva jednotlivé významné nálezy z jej publikovaných prác 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 vynikajúci vedecký profil, jej výsledky výskumu a závery významne obohacujú doterajšie znalosti v danej problematike, objasňujú genetickú predispozícii k RS v českej populácii, vplyv týchto faktorov na individuálny priebeh choroby a rezpozivitu na danú liečbu. Výsledky by komplexne mohli napomôcť v zlepšení individualizácie liečby chorých s RS i monitoringu efektu liečby.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:

1. Ktoré z uvedených vami sledovaných laboratórných biomarkerov by ste zaviedli do rutinej praxe neurologov 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 Brně dne 16.03.2017.