

## Oponentský posudek k disertační práci paní MUDr. Niny Benákové

Fototerapie je důležitou součástí terapeutického arzenálu v kožním lékařství. Stejně jako jiné terapie se stále vyvíjí. Proto jsem si se zájmem přečetl disertační práci paní dr. Niny Benákové nazvanou *Metody a mechanismy fototerapie v dermatovenerologii*. Práce zahrnuje i několik vlastních publikovaných článků a souhmů z mezinárodních kongresů. Převážná většina článků je publikována v českých časopisech, pouze dva jsou z časopisů mezinárodních, přičemž jeden z nich (s impact faktorem > 1) nemá prakticky žádný vztah k zvolenému tématu disertační práce. Pouze jediný (přehledný) referát týkající se fototerapie je tedy publikován v mezinárodním časopise (IF ≈ 0.48). Tyto údaje bohužel nesvědčí o velmi významné vědecké sběhlosti kandidátky. Na druhé straně z práce jasně vyplývá, že paní dr. Benáková má dlouholeté praktické zkušenosti v oblasti fototerapie. Otázka je, zdali dlouhodobá zkušenost je dostačující k získání titulu PhD. Osobně se domnívám, že tomu tak není.

Předložená práce shrnuje obecné znalosti a zkušenosti z různých typů fototerapie včetně možných mechanismů účinků a zvláště se věnuje poznatkům týkající se fototerapie u tří relativně rozšířených kožních chorob: psoriázy, atopické dermatitidy a vitiliga. Bylo by možné tuto disertační práci posoudit i jako práci pedagogickou. Řada kapitol (např. kapitola 1.2, či 2.1) má učebnicový charakter. Bohužel se však stává, že v textu některé věty na sebe dobře nenavazují a čitelnost a srozumitelnost textu je pro (ne zcela informovaného) čtenáře obtížnější. Některé části jako by byly napsány ve spěchu, bez dobrého výběru výrazů a jejich vysvětlení. V několika případech se text opakuje (např. o fototerapii psoriázy se hovoří stejným způsobem na několika místech) a tudíž by bylo možné práci poněkud zkrátit. To by jí také prospělo. Několikrát jsem narazil na diskutabilní, či podle mého názoru nesprávné konstatování, které však nebylo podpořeno citací. To jsou nedostatky, které by se neměly vyskytovat ani ve vědecké, ani v pedagogicky zaměřené práci. Některé konkrétní poznámky k textu uvedu v příloze.

Mechanismy účinku fototerapie je pro klinicky zaměřeného lékaře dosti obtížná kapitola a málokdo se s ní dobře vypořádá. Bohužel se to příliš nepodařilo ani autorce tohoto textu. Patrně je dáno složitostí tématu, že text je občas nepřehledný a přitom dosti obsáhlý. Tím se také snadněji může stát terčem kritiky.

V rámci vlastní vědecké aktivity provedla dr. Benáková inventarizaci stavu fototerapie v České republice. Tento výzkum se objevuje v disertační práci v podstatě dvakrát. Jednou jako kapitola 3 a jednou jako příloha publikovaných prací. Nechápu přesně účel tohoto zdvojení. Autorka sama považuje výsledky tohoto výzkumu pouze za orientační. Dochází k závěru, že vybavení pracovišť v České republice je velmi dobré stejně jako i dostupnost fototerapie, kromě mimoměstských a příhraničních oblastí. Bylo by však zajímavé srovnat situaci např. s některou z okolních zemí, pakliže jsou údaje k dispozici.

Paní dr. Benáková také navrhla studii Balneofototerapie u středně těžké a těžké ložiskové psoriázy. Ačkoliv povolení etické komise bylo vydáno již v roce 2007, tato studie zřejmě ještě neproběhla. V disertační práci tedy nalezneme pouze základní charakteristiky tohoto plánovaného výzkumu a tabulky, v kterých chybí zjištěné hodnoty.

**Závěr:** Podle mého názoru má tato disertační práce řadu slabín a nedostatků a její vědecká úroveň není dostatečná. Proto tuto disertační práci k obhajobě nedoporučuji.

## Výběr z kritických poznámek

### Obecně

Fyzikální chemie doporučuje používat termínu světlo pouze u viditelného světla, v oblasti mimo viditelné světlo (jako je ultrafialová a infračervená oblast) pak používat termín záření.

### Úvod

...pro těžké případy velmi účinnou mimotělní variantou fotochemoterapie PUVA je extrakorporální fototerapie ...

*Fototerapie se používá pouze u omezených indikací (nejsou jmenovány žádné!) a není bohužel vždy velmi účinná. Např. její použití u sklerodermie bylo málo úspěšné.*

### Str. 17

Antimitotické a antiproliferativní účinky vznikají v důsledku přímého poškození DNA.

*Zatímco přímé poškození DNA je v práci vysvětleno, nepřímé poškození DNA, které může mít stejné účinky, není v tomto kontextu uvedeno. Jedná se o poškození reaktivními formami kyslíku, které vznikají po interakci UV záření s endogenními fotosensibilizujícími látkami.*

### Str.17

Dále vznikají zejm. po UVA oxidované lipidy a reaktivní formy kyslíku, dochází k poškození buněčné matrix a uvolňují se metaloproteinázy.

*Bylo by mnohem správnější napsat, že dlouhodobé ultrafialové záření (UVA) vede k produkci reaktivních forem kyslíku, které mohou oxidovat řadu látek v přímém okolí, jako jsou lipidy a bílkoviny, ale i nukleové kyseliny. Oxidační procesy vedou k poruše buněčné matrix, Také extracelulární matrix je degradována uvolněnými metaloproteinázami, z nichž nejdůležitější je kolagenáza.*

### Str. 17

...reparace DNA...

*Nejenom v této kapitole, ale i v celé práci jsem postrádal poznámky o důležitosti DNA reparace pro fototerapii. Každá buňka poškozená UV zářením potřebuje určitý čas na opravu poškozené DNA. Tento reparační čas závisí na dávce záření a pohybuje se v řádu několika dnů. Když je ozáření příliš časté, např. každý den, buňky nestačí poškozenou DNA opravit a hrozí nebezpečí vzniku trvalého poškození - mutací. Ozáření 5x týdně je tedy potenciálně mnohem více kancerogenní, než ozáření 2x týdně. Výpočet kumulativní dávky, které je opakovaně zmiňováno, tento problém vůbec neřeší. Stejná kumulativní dávka u pacientů s různou frekvencí fototerapie může mít zcela odlišné následky. Zdá se, že velké množství (foto)dermatologů si toto neuvědomuje.*

### Str. 18

...nefunkční kompenzační mechanismy (např. u xeroderma pigmentosum).

*U xeroderma pigmentosum (typy A,B,C atd.) se nejedná o poruchu kompenzačních mechanismů ale o různé typy poruchy reparace DNA. Celá věta nedává příliš mnoho smyslu.*

### Str. 19

Hloubka průniku a účinky UV záření tedy závisí na vlnové délce.....

*Zdá se, že rozdíly v penetraci UVB a UVA záření nebyly úplně pochopeny. Teoreticky by záření s větší energií (UVB) mělo pronikat hlouběji, než záření s menší energií (UVA). Je tomu však naopak. Tento paradox je dán tím, že v kůži je velká koncentrace látek absorbujících UVB záření a malá koncentrace látek, které absorbují UVA záření.*

### Str. 21

...dlouhé expozice malými dávkami UV záření nezvyšují zásoby D vitamínu, naopak – lineárně narůstá poškození DNA.

*Ne příliš důvěryhodné konstatování, citace však není uvedena.*

### Str. 24

U HIV pozitivních s psoriázou je upřednostňována fototerapie UVA-1.

*Reference zde chybí; UVA-1 není účinná u psoriázy, neboť její antiproliferační vliv na keratinocyty je velmi omezený. Ze stejného důvodu se ani UVA bez psoralénů nedoporučuje (je uvedeno na jiném místě v textu).*

Str. 25

Absolutní kontraindikací fototerapie představují některé fotodermatózy (lupus erythematosus)...., *Nesprávně formulovano: systémový lupus erythematosus se totiž dá úspěšně léčit pomocí UVA-1 (viz citace v PubMed), polymorfní světelná erupce se preventivně léčí fototerapií.*

Str. 27

K dlouhodobým kumulativním účinkům ultrafialového světla patří .....fotoimunosuprese....  
*Imunosuprese je prakticky vždy důsledkem akutního ozáření, které vede ke snížené aktivitě (či apoptose) lymfocytů.*

Str. 28

Názorně to dokumentuje výskyt kožních nádorů u transplantovaných pacientů, kde je jak zvýšená imunosuprese, tak snížená imunologická surveillance.  
*Podle mého názoru vede imunosuprese logicky ke snížení imunologické surveillance. Situace může však být ještě složitější. U některých imunosupresivních léků (cyklosporin, azathioprin) byl totiž prokázán jejich přímý kancerogenní efekt.*

Str. 29

Při posuzování rizik fototerapie je třeba je nesměšovat se situací nadměrného slunění a opalování v soláriích. Sluneční ozáření osahuje.....  
*Nesouhlasím. Riziko fototerapie je v první řadě dáno dávkou a v druhé řadě frekvencí ozáření. Malá dávka solárního záření 1 x týdně bude spojena s menším rizikem než fototerapie relativně vysokou dávkou UVB záření prováděná 5x týdně.*

Str. 31

Dávka je základní radiometrická jednotka. Je to množství energie vyzářené na určitou plochu .....  
*Tato pro fototerapii důležitá definice je neúplná. V dávce je započtena i časová jednotka!*

Str. 32

Nicméně ve slunečním spektru má UVA záření energii tak vysokou (500-1000 vyšší než UVB), že při dostatečné expozici může erytém vyvolat.  
*Nesouhlasím. V slunečním záření je zhruba 5% UVB a 95% UVA. UVB tvoří tedy pouze 1/20 ultrafialového záření ale jeho schopnost vyvolat erytém je 1000 – 10000 x větší než UVA. UVA se tedy ve slunci prakticky neuplatní jako erytematogenní faktor. Jiná situace může být v soláriích, kde je poměr mezi UVB a UVA zcela ve prospěch UVA.*

Str. 36

Jako fototyp I se pro účely fototerapie klasifikují dermatosy .....vitiligo.....  
*Údaje týkající se počáteční dávky uvedené v tabulce 2.3. se liší od údajů v textu o fototerapii vitiliga na str. 45*

Str.37

Tab. 2.4. Kombinace UVB s analoga D3.  
*Tato kombinace není zcela opodstatněná, neboť UVB samo vytváří v kůži dostatek vitamínu D a tudíž jej není zapotřebí lokálně dodávat. Řada dermatologů si toto neuvědomuje.*

Str. 39

Analoga D3

*Správný název je vitamin D a jeho deriváty. Analoga jsou látky se zcela odlišnou strukturou a podobným účinkem. Calcipotriol je derivát calcitriolu (aktivního vitamínu D).*

Str. 46

Nicméně se doporučuje obecná bezpečnostní opatření, zejména pro fakt.....  
*Není jasné jaká obecná bezpečnostní opatření autorka myslí..*