

Oponentský posudek habilitační práce MUDr. Michala Tomčíka, Ph.D. z Revmatologické kliniky 1. LF UK a Revmatologického ústavu v Praze „Nové cíle antifibrotické léčby u systémové sklerodermie“.

Systémová sklerodermie (SSc) je multifaktoriální onemocnění pojiva s vysokou prognostickou závažností *quad vitam*: v mezinárodní kohortě 1070 SSc byl recentně zjištěn pool SMR 4,06 (Hao Y et al.: *Arthritis Rheum* 2017; 69:1067-77). Mechanismy fibrotizace se na této prognóze podílejí zcela zásadním způsobem. Univerzální antifibrotická terapie na principu EBM není v současné době k dispozici; institucionálně autorizovaná doporučení pro léčbu jsou zaměřena k dílčím manifestacím, bez možnosti definovat jednotný dominantní léčebný přístup na principu T2T. Klíčem k rozkrytí problému se jeví analýza mechanismů fibrotizace na molekulární úrovni s pojmenováním horkých míst, vůči kterým je třeba soustředit farmakoterapii a přerušit tak zhoubné dráhy patogenity. Definovaná participace na tomto úsilí je nosnou ideou posuzované disertace.

MUDr. M. Tomčík, Ph.D. pracuje dlouhodobě, systematicky a úspěšně v oblasti základního a aplikovaného výzkumu fibrotizace a objasňování možností, jak jí čelit. Aktuální vyjádření jeho vědecké pozice lze shrnout do triády „35 publikací v časopisech s IF, SCI 614 bez autocitací a H index 17“. Část z tohoto potenciálu je formou příloh *in extenso* homogenním badatelským substrátem posuzované disertace. Konkrétně jde o 4 původní práce v *Ann Rheum Dis* 2014-2017 (IF:12,811, 3x jako 1. autor), 1 publ. v *Rheumatology* (Oxford) s IF 4,818 (1. autor), 1 publ. v *Cytokine* s IF 3,488 (1. autor) a kapitolu v zahraniční monografii (Radic M „*Systemic sclerosis*“, ISBN 879-953-51-5049-9).

Text habilitační disertace má klasickou strukturu s úvodním přehledem kliniky a zejména patofyziologie SSc se zacílením na pětici molekulárních mechanismů fibrotizace, které představují potenciální cíle antifibrotické terapie. Jde o proteiny tepelného šoku Hsp90, protein S100A4, skupinu pseudokináz „*Tribbles* homologue 3“, IL-35 a adiponektin; výběr je odůvodněn validní pracovní hypotézou. Cíl práce je dán přínosem v upřesnění role těchto molekul ve fibrozitaci u SSc na úrovni dermálních fibroblastů, složek extradermálních matrix, v experimentech *in vitro*, *in vivo* na myších modelech i v krvi pacientů s SSc. Výstupy představují krok k objasnění patogenních mechanismů umožňujících odůvodněný předpoklad

objevu univerzální účinné terapie SSc. Posun léčebných možností od necílených zásahů nebo orgánově limitovaných postupů je v tomto kontextu možná bližší, než by se „per prima vista“ zdálo, protože preklinické testování terčové bioterapie a tzv. malých molekul je na pořadu dne.

Z hlediska validity výstupů chci zdůraznit, že v publikacích, které jsou badatelskou bází disertace, autor prioritně prokázal profibrotickou roli molekul Hsp90, S100A a Trb3 v patogeneze SSc a současně antifibrotický potenciál jejich inhibice v podmínkách jak in vitro, tak in vivo. Jen zdánlivě vedlejším produktem je hodnocení sledovaných molekul jako biomarkerů včasného postižení touto nemocí, resp. její kožní a plicní aktivity. Kvalita metodických postupů, statistického vyhodnocení a referenčního zázemí odpovídá normám „peer review“ časopisů, ve kterých byly výstupy publikovány. Text disertace se vyznačuje didakticky efektivní syntaxí a je sepsán kvalitní češtinou.

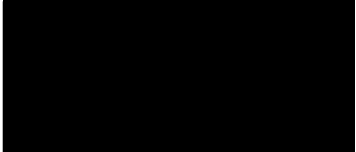
Otázky pro diskusi:

1. S100A4 je na experimentální úrovni spjat s onkogenitou, což implikuje dotaz na aktuální náhled v relaci onkogenní riziko – autoimunita u SSc.
2. SSc je také vaskulopatie s angiogenetickou nerovnováhou, což vybízí k dotazu na vztah angiogenezu modulujících působků k fibrotizaci potencujícím/inhibujícím mechanismům.

Závěr

Posuzovaná disertace přináší nové významné vědecké poznatky o patogenních mechanismech systémové sklerodermie a možnostech jejich využití v klinice, zvl. ve vymezení molekulární úrovně cílů pro univerzální terapii této prognosticky závažné nemoci. Otázky oponenta mají diskusní význam a nesnižují vědeckou validitu díla, které má nadstandardní ohlas v mezinárodní odborné a vědecké komunitě. Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit p. MUDr. Michalu Tomčíkovi, Ph.D. titul docent pro obor vnitřní nemoci.

Hradec Králové 25. 9. 2017


prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
II. interní GE klinika
Lékařské fakulty a Fakultní
nemocnice v Hradci Králové