



prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric, MHA

Oddelenie klinickej imunológie UNM
Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM
Klinika pneumológie a ftizeológie JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovensko

Tel.: +421-918-737-098, email: jesenak@gmail.com, jesenak@jfmed.uniba.sk



Oponentský posudok

habilitačnej práce

PROTILÁTKOVÉ IMUNODEFICIENCIE – pole pro mezioborovou spolupráci

MUDr. Pavlína Králíčkovéj, PhD.

odbornej lekárky Ústavu klinickej imunologie a alergologie LF HK a FN HK

v odbore **Lékařská imunologie.**

Oblasť primárnych imunodeficiencií predstavuje dynamicky sa rozvíjajúcu oblasť modernej imunológie s výrazným nárastom nových poznatkov, pričom každoročne sa táto oblasť rozširuje o desiatky nových syndrómov a nozologických jednotiek. Imunodeficiencie umožnili lepšie chápanie funkcií jednotlivých častí imunitného systému a ich regulácií narušených pri chýbaní alebo neprimeranej aktivite jednej alebo viacerých zložiek imunitného systému. Problematika imunodeficiencií v súčasnosti infiltrovala prakticky všetky odbory modernej medicíny. Najčastejšou skupinou imunodeficiencií sú tie, pri ktorých nachádzame poruchu v oblasti tvorby protilátok, pričom rozoznávame široké spektrum tak vrodených (primárnych) ako aj sekundárnych (získaných) porúch. Vzhľadom na dostupnosť efektívnych nástrojov liečby so zásadným vplyvom na prognózu pacientov je nevyhnutné zvyšovať povedomie o týchto ochoreniach tak v odbornej ako aj laickej verejnosti. Presné definovanie širokého spektra infekčných ako aj neinfekčných prejavov a komplikácií týchto porúch je nevyhnutné pre správny klinický manažment týchto pacientov. Samostatnú problematiku tvoria špeciálne situácie, ako napr. gravidita. Nové možnosti molekulovo-genetických diagnostických metód priniesli svetlo aj do chápania podstaty jednotlivých podtypov klinicky najvýznamnejšej protilátkovej imunodeficiencie – bežnej variabilnej imunodeficiencie. V kontexte týchto faktov je **téma habilitačnej práce zvolená nanajvýš aktuálne**, pričom samotná práca **pozostáva so súboru pôvodných ako aj prehľadových prác autorky dokladujúcich jej široké teoretické ale aj klinické skúsenosti s touto skupinou ochorení.**



prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric, MHA

Oddelenie klinickej imunológie UNM
Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM
Klinika pneumológie a ftizeológie JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovensko

Tel.: +421-918-737-098, email: jesenak@gmail.com, jesenak@ifmed.uniba.sk



Predložená habilitačná práca je napísaná na 196 stranách formátu A4 a má štandardné delenie, pričom jednotlivé časti na seba logicky nadväzujú. Práca je celkovo rozdelená do 7 kapitol vrátane zoznamu literatúry a príloh. Text je doplnený vlastnými prácami autorky, ktoré jasne dokladujú jej príspevok k tejto problematike. Reprinty prác zároveň priebežne dopĺňajú nosné myšlienky habilitačnej práce. Text je dobre čitateľný, gramaticky spracovaný správne a je vhodne doplnený obrázkami, tabuľkami či schémami v primeranom rozsahu. Práca je po formálnej stránke napísaná prehľadne a účelne. Celková úprava predloženého rukopisu je na vysokej úrovni.

Autorka celkovo využila okrem vlastných publikácií 240 literárnych zdrojov, z ktorých je podstatná časť z ostatných 5 (30 %) či 10 rokov (70 %). Formát citovania bol zvolený správne podľa platných predpisov a noriem. **Habilitačná práca spĺňa všetky predpísané formálne požiadavky.**

Po stručnom úvode sumarizujúcom základné myšlienky habilitačnej práce autorka pokračuje kapitolou 3, v ktorej postupne analyzuje jednotlivé najčastejšie a klinicky najvýznamnejšie formy primárnych protilátkových imunodeficiencií, a to tak z pohľadu výskytu, klinických prejavov a komplikácií ako aj genetickej podstaty a zoznamu vyšetrení potrebných pri ich diagnostike. Podstatná časť 3. kapitoly sa logicky venuje klinicky najvýznamnejšej primárnej protilátkovej imunodeficiencii – bežnej variabilnej imunodeficiencii (CVID), pričom autorka nezabúda uviesť aj najnovšie poznatky ohľadom genetických príčin jednotlivých dobre definovaných podtypov CVID. Autorka zároveň prináša praktický pohľad na jednotlivé aspekty liečby tohto ochorenia, pričom z textu sú zrejmé rozsiahle skúsenosti autorky s manažmentom týchto pacientov. Následne sa v závere tejto kapitoly venuje aj novo-opísaným nozologickým jednotkám – APDS syndrómu či deficiencii CTLA-4 a LRBA. V kapitole 4 autorka prehľadne charakterizuje najdôležitejšie formy získaných protilátkových imunodeficiencií, pričom aj táto časť je doplnená pôvodnými prácami autorky. V závere 4. kapitoly prináša pohľad na liečbu získaných porúch imunity a zároveň porovnáva stratégiu manažmentu s liečbou primárnych foriem protilátkových porúch. V závere autorka sumarizuje všeobecné závery, vyjadruje svoj názor na súčasnú situáciu v manažmente protilátkových imunodeficiencií a definuje perspektívne smery pre ďalší výskum ako aj zlepšenia v tejto oblasti

Výsledky vlastnej vedeckej ako aj klinickej práce autorky dokladované jednotlivými publikáciami majú rozširujúci význam v odbore a zároveň prinášajú aj nové fakty v oblasti starostlivosti o imunodeficiencie v Českej republike. Obzvlášť vyzdvihujem publikácie vznikajúce na základe spolupráce autorky s domácimi ako aj zahraničnými centrami pre imunodeficiencie. Výsledky sú určite prínosom pre rozvoj v odbore.



prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric, MHA

Oddelenie klinickej imunológie UNM
Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM
Klinika pneumológie a ftyzeológie JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovensko

Tel.: +421-918-737-098, email: jesenak@gmail.com, jesenak@jfmed.uniba.sk



K práci mám len niekoľko nevýznamných formálnych a obsahových pripomienok:

- V texte sú ojedinelé preklepy, prípadne chyby formátovania, ktoré však v žiadnom prípade neznižujú hodnotu práce.
- Názvy jednotlivých génov sa správne píše *italikou*. Podobne sa *italikou* zvyknú písať aj cudzojazyčné výrazy (napr. anglické slová).
- Názvy niektorých tabuliek sú nesprávne uvedené pod tabuľkou (majú byť nad ňou).
- Z hľadiska obsahu mi v prehľade a charakteristike jednotlivých foriem primárnych protilátkových imunodeficiencií chýba prechodná (tranzientná) hypogamaglobulinémia detského veku, ktorá predstavuje jednu z najčastejších vrodených porúch imunity v detstve. Autorka sa však špecializuje na dospelý vek, a preto pravdepodobne túto formu imunodeficiencie vynechala.
- Poznámku ku konštatovaniu, že chýbajú údaje o bezpečnosti použitia imunomodulačných prípravkov u chorých so zvýšeným rizikom autoimunitných ochorení (s. 7) treba podotknúť, že v prípade pacientov so selektívnou deficienciou IgA existuje štúdia s baktériovým lyzátom OM-85, ktorá nepreukázala zvýšené riziko tejto liečby vo vzťahu k indukcii autoimunity (Karaca et al. Int Immunopharmacol 2011).
- V prípade substitučnej liečby imunoglobulínmi nie sú vo všeobecnosti odporúčané žiadne intervaly medzi aplikáciou a očkovaním inaktivovanými vakcínami (autorka udáva interval 2 týždne – s. 102).

Otázky:

- Aký je názor autorky na možnosti personalizácie terapeutického prístupu v manažmente jednotlivých podtypov bežnej variabilnej imunodeficiencie v kontexte odhalených mutácií v jednotlivých génoch pri niektorých podtypov CVID (napr. CTLA4 a pod.)?
- V súčasnosti nie je dostupná klasická polysacharidová vakcína proti pneumokokom. Aké iné alternatívy by autorka navrhovala v prípade potreby realizácie diagnostickej vakcinácie, ktorá je štandardne odporúčaná (priam povinná) pri stanovení diagnózy CVID?



prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric, MHA

Oddelenie klinickej imunológie UNM

Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM

Klinika pneumológie a ftizeológie JLF UK a UNM

Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovensko

Tel.: +421-918-737-098, email: jesenak@gmail.com, jesenak@jfmed.uniba.sk



- Podľa akých faktorov sa autorka rozhoduje pre substitučnú imunoglobulínovú liečbu u pacientov s miernymi formami protilátkových imunodeficiencií (napr. selektívna deficit podtried/y IgG, deficit tvorby špecifických protilátok a pod.)?

Záver

Habilitačná práca jednoznačne demonštruje kontinuálne vedecké ako aj klinické aktivity autorky v oblasti primárnych aj sekundárnych protilátkových imunodeficiencií, pričom autorka sama prispela k tejto problematike významnými poznatkami a zisteniami. Autorka je uznávanou autoritou v oblasti manažmentu primárnych imunodeficiencií nielen v Českej republike. Výsledky vedeckej práce autorky majú význam pre klinickú prax ako aj manažment týchto komplikovaných pacientov a zároveň umožňuje definovať ciele pre ďalší výskum. **Habilitačná práca spĺňa formálne kritériá pre menovanie docentov** na Lekárskej fakulte Univerzity Karlovy (podľa predpisu rektora č. 9/2014 v znení neskorších predpisov č. 17/2014 a č. 26/2017 o postupe získavania vedecko-pedagogických titulov docent a profesor). Predloženú habilitačnú prácu hodnotím vysoko pozitívne a jednoznačne ju odporúčam ako podklad pre habilitačné konanie. Súčasne odporúčam, aby po úspešnej obhajobe pred **Vedeckou radou Lekárskej fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové, bola MUD. Pavlína Králíčková, PhD. vymenovaná za docenta v odbore Lékařská imunologie.**

V Martine, 12. júna 2019

prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric., MHA