

## Oponentský posudek na disertační práci

Název: *Dysregulace imunitního systému u pacientů*

*s běžným variabilním imunodeficitem*

Autor: MUDr. Tomáš Milota

Hlavním tématem práce je aktuální problematika běžného variabilního imunodeficitu včetně jeho komplikací, zabývá se dále i genetickými faktory i přístupem k léčbě. Autor se primárními imunodeficity dlouhodobě zabývá, je zapojen do mezinárodních studií, disertační práce je pojata jako soubor pěti prací v solidních mezinárodních časopisech s impakt faktorem, u tří se jedná o prvoautorské články (u jednoho je prvoautorství sdílené). Schéma práce je tradiční, začíná literární úvodem a cíli, výsledková část je následována závěrem a diskusí. Na začátku úvodu jsou porovnány dvě současné klasifikace primárních imunodeficitů (PID) od mezinárodních odborných společností (IUIS a ESID) a poskytnuty epidemiologické údaje o výskytu PID v Evropě, ČR a registru ÚI 2. LF UK a FN Motol. Další část je již věnována primárním protilátkovým deficiencím, vymezeny jsou nejčtenější genové mutace a patogenetické mechanismy jejich vzniku. Dostatečná pozornost je věnována vývoji a diferenciaci B lymfocytů. Zbytek úvodní kapitoly pak popisuje běžný variabilní imunodeficit (CVID), jeho diagnostická kritéria, epidemiologii a etiopatogenetické mechanismy vzniku. Porovnána jsou tři současné klasifikační schémata. Závěr kapitoly je věnován terapii založené na substituci imunoglobulinů, popsány jsou různé formy aplikace i alternativní možnosti léčby.

První studie byla zaměřena na hodnocení bronchiální hyperreakivity u pacientů s CVID a prokázala nečekaně vysokou pozitivitu bronchoprovokačního testu spojenou se známkami lehké periferní obstrukce a klinickými příznaky astmatu. Tato diagnóza byla potvrzena u 35% pacientů s CVID, vždy se jednalo o astma nealergické bez eozinofilie.

Další důležitá studie se zabývala výskytem malignit, jejich rizikových faktorů a genetické predispozice u české populace pacientů s CVID. V souladu se zahraničními zdroji byly u pacientů s CVID nejčastěji diagnostikovány karcinomy žaludku a lymfomy. V době průkazu nádoru se proporce T, B a NK buněk nelišily od pacientů bez nádoru, vlivem

chemoterapie pak došlo k poklesu T a B lymfocytů, postižena byla také rekonstituce zralých forem B buněk. Pomocí sekvenování celého exomu byly identifikovány varianty genů souvisejících s rozvojem PID i geny asociované se zvýšenou vnímavostí k nádorovým onemocněním.

Genetickou predisposicí k rozvoji CVID se zabývala také multicentrická mezinárodní studie zaměřená na pacienty s mutací genu pro fosfatidylinositol-3 kinázu delta. Tento tzv. APDS syndrom se manifestuje opakovanými respiračními infekcemi, lymfadenopatií a hepatosplenomegalií. U třetiny pacientů se vyskytly autoimunitní nebo autoinflamatorní komplikace. Imunofenotypizace prokázala redukci zralých forem B lymfocytů, Th a RTE lymfocytů, naopak zvýšeno bylo zastoupení méně zralých buněk, např. transientních B lymfocytů. Také tvorba protilátek byla snížena.

Následná retrospektivní multicentrická mezinárodní studie analyzovala terapeutické možnosti léčby komplikací APDS syndromu a prokázala slibný účinek mTOR inhibitoru rapamycinu u přidružených lymfoproliferací.

Poslední přiložená práce prokázala bezpečnost, účinnost a tolerabilitu s.c. podání 20% imunoglobulinu, který lze aplikovat bez lineárního dávkovače, a tudíž s lepším komfortem pro pacienta.

Práce je sepsána přehledně a čtivě, nicméně autor se nevyvaroval občasných překlepů. V Abstraktu je pouze popsáno, čím se práce zabývá, ale chybí zde hlavní dosažené výsledky, rovněž Cíle mohly být o něco lépe specifikovány. Na druhou stranu není pochyb o tom, že dosažené výsledky jsou důležité a publikace kvalitní, multicentrická mezinárodní studie z roku 2017 má již nyní 130 citací.

Dotazy:

1. Jakým způsobem byli pacienti s CVID, u kterých bylo současně diagnostikováno astma léčeni? Zjištěný fenotyp nealergického astmatu bez eozinofilie u pacientů bez imunodeficitu mívá často horší odpověď na léčbu. Jaká byla terapeutická odpověď u pacientů s CVID?
2. Máte nějakou hypotézu, proč ve Vašem souboru přítomnost trombocytopenické purpury u pacientů s CVID zvyšuje riziko přidružené malignity?

3. APDS syndrom je provázen zvýšeným zastoupením populace transientních B lymfocytů v periferní krvi. Nemohlo by se jednat o expanzi B regulačních buněk?
4. Mutace genu pro fosfatidylinositol-3 kinázu delta je nejčastější monogenní příčinou CVID, existuje experimentální model s knockoutem tohoto genu? Jaký má případně fenotyp?
5. Na kterých laboratorních analýzách se autor sám podílel?

**Závěr:** Z výše uvedeného posudku vyplývá, že předložená dizertační práce obsahuje kvalitní výsledky, autor má velmi solidní znalosti v oboru, je schopen samostatně vědecky pracovat a ovládá metody k úspěšnému pokračování své vědecké činnosti. Dizertační práce splňuje požadavky stanovené dle § 47 zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb., a proto **doporučuji aby byl MUDr. Tomášovi Milotovi udělen titul Ph.D.**

V Praze 18.8.2020

Prof. MUDr. Ilja Stříž, CSc.

přednosta Pracoviště laboratorních metod

Institut Klinické a Experimentální Medicíny

Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4