

Oponentský posudek na doktorskou disertační práci ve studijním programu Imunologie:

MUDr. Tomáš Milota:

Dysregulace imunitního systému u pacientů s běžným variabilním imunodeficitem

MUDr. Tomáš Milota se ve své disertační práci věnuje specifickým aspektům nejčastější symptomatické primární poruchy imunity, běžnému variabilnímu imunodeficitu (CVID), a to zejména z pohledu dysregulace imunitní odpovědi. Zabývá se ale i otázkami genetické determinace, epidemiologickými a léčebnými. Ačkoliv CVID je nejčastější závažnou imunodeficiencí, jeho genetická podstata ani patofyziologické mechanismy vzniku komplikací nebyly dosud uspokojivě objasněny. Léčba pacientů s CVID je velice nákladná a přináší solidní výsledky u infekčních projevů nemoci, ovšem u neinfekčních komplikací má jen omezený efekt. Proto otázku neinfekčních komplikací, na kterou se dr. Milota soustředil, považuji za velmi aktuální. Ústavu imunologie 2. LF UK a FN Motol patří v oblasti primárních imunodeficiencí ke špičkovým pracovištím i v evropském kontextu, což poskytlo dr. Milotovi ke studiu CVID výborné zázemí.

V úvodu autor popisuje primární imunodeficiency obecně, rozebírá klasifikační schémata a epidemiologii jednotlivých typů, kde čerpá data z mezinárodních registrů i národní databáze pacientů. Podrobněji se věnuje protilátkovým poruchám, včetně molekulárních mechanismů jejich vzniku. Stěžejní část úvodu pak patří CVID, jeho etiopatogenezi, diagnostice a léčbě.

Další část disertační práce je pojata jako soubor vlastních publikovaných prací. Tomáš Milota prezentuje výsledky 3 prvoautorských prací (z toho jedné se sdíleným prvoautorstvím), publikovaných v *International Archives of Allergy and Immunology* (IF 2,9), *Frontiers in Immunology* (IF 5,1) a *Clinical Therapeutics* (IF 3,1). V první práci zjistil významně vyšší podíl zvýšené bronchiální reaktivity a bronchiálního astmatu u pacientů s CVID ve srovnání s obecnou populací v ČR a navrhl provádění spirometrického vyšetření v pravidelných intervalech u všech pacientů s CVID. V další práci spolu se spoluautory identifikoval karcinomy žaludku a lymfomy jako nejčastěji se vyskytující maligní onemocnění u pacientů s CVID v ČR. Tyto malignity se vyskytovaly 6x častěji a u výrazně mladších pacientů, než tomu bylo v obecné populaci. Hodnotnou součástí práce bylo molekulárně genetické vyšetření s využitím metody NGS (sekvenování nové generace), které odhalilo u řady pacientů genové varianty asociované jak se vznikem imunodefektu, tak znamenající zvýšenou vnímavost k rozvoji maligního onemocnění. A konečně ve třetí práci ukázal, že podání 20% subkutánního imunoglobulinu metodou „rapid push“ bylo účinné, bezpečné a velmi dobře tolerované. Kromě toho jsou součástí

souboru prací 2 spoluautorské publikace z velkých mezinárodních studií, které se věnují klinickým projevům, resp. odpovědi na léčbu rapamycinem u pacientů s aktivovaným PIK3 delta syndromem. Práce vyšly v Journal of Allergy nad Clinical Immunology (IF 10,2) a Frontiers in Immunology (IF 5,1).

Kromě uvedeného souboru prací publikoval dr. Milota jako první autor jednu další práci v International Archives of Allergy and Immunology a 7 prací v domácích recenzovaných časopisech.

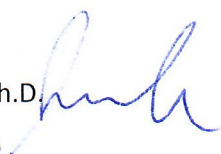
Dr. Milota v úvodu dizertační práce prokázal rozhled a dobrou teoretickou znalost problematiky, souborem prací pak schopnost přesně formulovat výsledky své výzkumné činnosti i předpoklady aktivně se zapojit do mezinárodních projektů. Některé z prezentovaných výsledků mají potenciál využití v klinické praxi. Dizertační práce obsahuje jen drobné nepřesnosti či formální nedostatky, celkově ji ovšem hodnotím velice kladně.

K autorovi mám 2 doplňující otázky:

- V teoretickém úvodu je gen kódující molekulu TACI uveden jak mezi kauzálními geny pro hypogamaglobulinémii (obr. 2, str. 10), tak mezi geny modifikujícími průběh onemocnění (tab. 9, str. 27). Můžete vysvětlit rozdíl mezi kauzálními geny a geny modifikujícími průběh onemocnění? Jaký přínos může mít znalost defektů v genech modifikujících průběh onemocnění v klinické praxi?
- Jaký je Váš názor na možné zavedení plošného screeningu závažných poruch vývoje T a B lymfocytů měřením molekul TREC a KREC z krevní skvrny novorozenců v České republice?

Závěrem konstatuji, že student prokázal tvůrčí schopnosti a předložená práce zcela splňuje požadavky standardně kladené na disertační práci v oboru imunologie. Práci jednoznačně doporučuji k obhajobě (podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.).

Prof. MUDr. Tomáš Freiburger, Ph.D.
Genetická laboratoř CKTCH, Brno



V Brně 4.9.2020.