



LÉKAŘSKÁ  
FAKULTA

UNIVERZITA KARLOVA

2. lékařská fakulta

V Úvalu 84,

150 06 Praha 5

### OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Student: Mgr. Martina Fejtková

Název disertační práce: Fenotypická a funkční charakterizace leukocytů pacientů s dysregulací imunitního systému

Posudek zpracoval: Mgr. Marcela Vlčková, Ph.D.

Předložená disertační práce „Fenotypická a funkční charakterizace leukocytů pacientů s dysregulací imunitního systému“ je zaměřena na funkční charakterizaci nově nalezených mutací u jednotlivých pacientů s vrozenými poruchami imunity.

Disertační práce je rozdělena na několik částí: v teoretickém úvodu autorka podává aktuální a ucelený literární přehled o vrozených poruchách imunity rozdělených podle toho, do kterých funkcí imunitního systému tyto poruchy zasahují. V přehledu jsou popsány jednotlivé defekty na molekulární úrovni, ale také klinické projevy typické pro daný imunodeficit. Úvod je zpracován přehledně, čtivě a srozumitelně.

V dalších třech částech jsou prezentovány jednotlivé publikace, u nichž je Martina Fejtková prvním autorem nebo spoluautorem a které tvoří základ předkládané disertační práce.

**Masarykova univerzita, Lékařská fakulta**

Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Česká republika  
T: +420 549 49 2910, E: info@med.muni.cz, www.med.muni.cz  
Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224  
V odpovědi prosím uvádějte naše číslo jednací.



V první části se autorka zabývá nově nalezenou X-vázanou mutací *c.1715G>T* (p.G572V) v genu *TLR8* nalezenou u osmiletých jednovaječných dvojčat - chlapců. Mutace se vyskytuje v blízkosti vazebného místa 1 receptoru TLR8. Autorka ukazuje cestu od identifikace mutace, přes přípravu konstruktů, transfekci buněčné linie a buněk pacientů pro funkční testování a výsledky tohoto testování. Ve funkčním modelu je zřetelné, že mutovaný TLR8 má sníženou schopnost inhibice funkce TLR7 oproti nemutovanému TLR8. Zvýšení TLR7 signalizace, vede ke zvýšení produkce prozánětlivých cytokinů. Dále je ukázáno působení inhibitoru pro TLR7-hydroxychloroquine na snížení funkce TLR7.

Ve druhé části se autorka zabývá nově nalezenou mutací *c.1545C>A* v hematopoetické kináze HCK z rodiny Src. Tato kináza ovlivňuje adhezi a migraci leukocytů do tkání a rozvoj zánětu. I v tomto případě autorka ukazuje cestu od identifikace mutace, přes přípravu konstruktů, transfekci buněčné linie a buněk pacientů pro funkční testování a výsledky tohoto testování. U výše uvedené nalezené mutované HCK byl prokázán vliv na zvýšení migrace leukocytů a zvýšení jejich pro-zánětlivé aktivity produkcí cytokinů IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  a IL-6 spolu s produkcí reaktivních metabolitů kyslíku.

Třetí část dizertační práce je zaměřena na nově nalezenou mutaci v receptoru pro interferon alfa *IFNAR1 c.922C>T*, která zavádí nový stop kodón do proteinu IFNAR1, což v konečném důsledku vede k absenci receptorové signalizace pro interferony I. Typu. To má za následek přílišnou zánětlivou reakci při virové infekci nebo při očkování živou oslabenou vakcínou.

Ve všech pracích je identifikován a popsán charakter nových mutací a jejich dopady na postižené buňky. Ve dvou případech pak byla na základě funkčních testů navržena léčba i cílená léčba. Funkční charakteristika mutací tak přispívá nejen k léčbě pacientů ale i k novým poznatkům o imunitním systému.

Dizertační práce se opírá o tři originální práce a to v časopisech: *American Journal of Hematology* (IF=10,047) *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (IF=14,29) a *Clinical Infectious Diseases* (IF=9,1). U prvního z nich je Martina Fejtková uvedena jako první a v dalších článkách jako spoluautor. Všechny tři články vypovídají o vysoké kvalitě zpracovávaného vědeckého projektu.

Za hlavní přednost práce považuji schopnost autorky jasně, výstižně a srozumitelně popsat celý proces pro funkční testování jednotlivých mutací. Popisované využití funkčních testů mohou být přínosem pro diagnostiku dalších podobných případů. Rovněž obsáhlý seznam 154 citovaných

prací, z nichž autorka jasně a přehledně podává potřebné informace, dokazuje dobrou orientaci v současné literatuře zabývající se daným tématem

Všechny tři články popisují situaci od klinických projevů, přes nalezení mutace, funkční testování mutace na buněčných liniích a buňkách pacientů, dále pak i léčbu pacientů. Ve všech pracích je uvedena celá řada autorů, ale jen u prvního článku je v originále uvedeno, za co je který autor zodpovědný. Z předložených článků ani z předkládané práce není úplně zřejmé, kterou část z této široké škály autorka zpracovávala; předpokládám, že se jedná o funkční testování na buňkách pacientů a buněčných liniích. Tuto skutečnost pak shledávám jako jediný nedostatek předkládané práce. Na autorku mám proto tuto jedinou otázku:

1. Které části ve všech uvedených autorka zpracovávala: od nalezení mutací přes transfekci a funkční testování?

Závěr:

Předložená práce Mgr. Martina Fejtková podle mého názoru poskytuje všechny náležitosti velmi kvalitně zpracované disertační práce. Předkladatelka prokázala dostatečné tvůrčí a publikační schopnosti. Z těchto důvodů bez výhrad doporučuji disertační práci k obhajobě Ph.D.

Datum: 25. 8. 2022

Mgr. M. Vlková, Ph.D.