

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE MUDR. MARKÉTY BLOOMFIELD: MONOGENNĚ PODMÍNĚNÉ VNÍMAVOSTI K INFEKČNÍM PATOGENŮM.

Oponent: Prof. MUDr. Martina Koziar Vašáková, Ph.D

Disertační práce je zaměřena na geneticky vázané vrozené defekty imunitní odpovědi (IEI) vedoucí k náchylnosti k některým infekčním nemocem jako takovým či k jejich těžkému nebo opakovanému průběhu. Autorka se zaměřila zejména na chronickou mukokutánní kandidosou (CMC) , tuberkulózu (TB) a netuberkulosní mykobakteriosy (NTM), těžké stafylokokové infekce a infekci SARS Cov-2 se syndromem hyperimunní odpovědi u dětí (PIMS-TS). Práce shrnuje jak dosavadní poznatky z literárních zdrojů, tak výsledky samostatné vědecké práce spolu s jejich potenciální klinickou aplikací.

Ve světle trvajících pandemií infekčních nemocí, jako je tuberkulóza a nově SARS-COV-2 a navíc v době rozvíjejících se léčebných metod vedoucích k hlubokým cíleným zásahům do imunitního systému (cílená léčba nádorových a chronických zánětlivých nemocí) jde o velmi aktuální problematiku, která přímo volá i po zapojení výsledků do klinické praxe, ať už jde o politiku selektivní vakcinace, léčby IEI či protiinfekční prevence či profylaxe. Otázkou je pak i potenciální implementace screeningových vyšetření nejčastějších defektů imunity spojených s náchylností k těmto častým infekčním nemocem do běžné klinické praxe.

Práce je formálně výborná, jak po jazykové a stylistické stránce, tak po stránce čtivosti a logického členění textu. Samotná práce má celkem 89 stran a je v ní uvedeno 207 citací. V úvodní části do stránky 51 je shrnuta problematika vrozených genetických defektů vedoucích k poruše protiinfekční imunity s akcentem na výše uvedené oblasti vlastního výzkumu paní doktorky Bloomfield. Ve druhé části jsou pak již uvedené konkrétní primární a sekundární cíle práce zaměřené na diagnostiku IEI u chronické mukokutánní kandidosy, mykobakteriálních a stafylokokových infekcí a PIMS-TS s možností užití pro klinickou praxi včetně možných preventivních a léčebných opatření. Následuje pak shrnutí metod a výsledků s uvedením odkazů na vlastní originální práce. Po závěru a souhrnu pak následuje seznam citací a dále pak seznam originálních prací s navazující částí fultextů publikací, ve kterých byly zveřejněny výsledky vlastního výzkumu autorky v oblasti tématu disertační práce. Paní doktorka Bloomfield je hlavní či seniorautorkou 5 z těchto prací a v dalších 5 pracích

spoluautorkou. Dále je pak autorkou či spoluautorkou dalších 19 prací, které se týkají také výzkumu imunodeficitů a infekcí u dětí a s tématem souvisí nepřímo. Z výsledů vlastního výzkumu bych si dovolila zdůraznit zejména vlastní výzkum u pacientů STAT1-GOF mutací u pacientů s chronickou mukokutánní kandidosou včetně klinické studie s JAK inhibitorem ruxolitinibem, který je šancí na prevenci infekčních projevů nemoci zejména u pacientů nevhodných s HSCT. Dále pak vlastní výzkum u pacientů s netuberkulosními mykobakteriosami s poruchou IL-12/23-IFN signalizace spolu s klinickým pozorováním léčby interferonem gamma. V neposlední řadě pak hodnotím pozitivně přínos k výzkumu PIMS-TS u dětí s infekcí COVID-19, jehož výsledky se promítly i do pozičního dokumentu Evropské alergologické a imunologické společnosti.

Otázky:

- 1) Ve své práci uvádíte mimo jiné bezpečnost vakciny proti covid-19 u jedinců s mutacemi STAT a u jedinců s MISC-TS. Dále pak uvádíte, že vakcinace proti covid-19 má protektivní efekt proti rozvoji MISC po infekci SARS Cov-2. Můžete uvést jakým způsobem vakcinace předchází této hyperimunní odpovědi?
- 2) Uvádíte, že genetická dispozice k mykobakteriálním infekcím mendelovského typu (MSMD) se vyskytuje častěji v konsankvinních populacích. Domníváte se, že právě tento jev může být zodpovědný za častější výskyt TB v romské populaci? Jsou na toto téma epidemiologicko-genetické studie? Domníváte se, že za lymfadenitidami způsobenými NTM jsou defekty typu MSMD u většiny takto postižených dětí?
- 3) Udáváte, že v jistých případech mohou být příčinou poruch imunity vedoucích k infekčním nemocem i protilátky proti cytokinům- proti IFNg u TB, proti IL-6 u stafylokokové sepse. Můžete nastínit, zda se jedná spíše o geneticky podmíněný jev nebo sekundární autoimunitu bez geneticky vázaného podkladu?
- 4) Domníváte se, že v blízké budoucnosti budou zařazeny screeninyg I EI vedoucí k závažným infekcím (TB, NTM, CMC) do screeningového portfolia v dětské populaci se záměrem cílené politiky vakcinace a chemoprevence?

Závěr: Předložená práce po všech stránkách splňuje nároky kladené na disertační práci a jednoznačně prokazuje předpoklady autorky k samostatné vědecké práci. Na základě této práce doporučuji paní doktorce Markétě Bloomfield udělit titul Ph.D.

V Praze dne 31.12.2022

Prof. MUDr. Martina Koziar Vašáková, Ph.D