

## Oponentský posudek na doktorskou disertační práci ve studijním programu imunologie:

**Mgr. Jitka Smetanová:**

### **Mechanismy dysregulace imunitního systému u vrozených poruch imunity**

Mgr. Jitka Smetanová si za téma své disertační práce vybrala poměrně širokou problematiku dysregulace imunitní odpovědi napříč celým spektrem primárních poruch imunity. Zvláštní pozornost pak věnovala otázkám spojeným s průběhem onemocnění COVID-19 a očkování proti SARS-CoV-2 u těchto skupin pacientů, se zacílením na pacienty s primárními poruchami tvorby protilátek, a to v době, kdy informace na toto téma v odborné komunitě nebyly dostupné. Nejen v tomto smyslu byla a je její práce velmi aktuální, přinesla řadu cenných poznatků, což se odrazilo i v počtu publikací v kvalitních časopisech. Autorka se mohla opřít výborné klinické zázemí pracoviště Ústavu imunologie 2. LF UK a FN Motol a cenná byla i spolupráce a zahrnutí dalších specializovaných pracovišť v rámci České republiky.

V úvodu disertační práce se autorka věnuje obecně všem skupinám poruch imunity. Uvítal bych sice užší zaměření práce, a také větší prostor věnovaný otázkám diagnostiky, která je například v porovnání s částí popisující léčebné možnosti poměrně skromná, ale celý úvod je přehledný, čtivý, a jeho pojetí svědčí o výborné orientaci autorky v problematice. Ve výsledkové části se Jitka Smetanová zaměřila na 3 hlavní témata. První se dotýká analýzy dynamiky T lymfocytární populace u pacientů s DiGeorge syndromem, kde autoři ukazují homeostatickou proliferaci jako možný mechanismus postupné normalizace absolutního počtu T lymfocytů v periferní krvi pacientů v pozdějším věku. Druhým tématem je studium dopadů nově popsané mutace v genu *XIAP*, včetně změn exprese genů apoptotických a anti-apoptotických drah, jakož i genů signální dráhy NOD2, a možných dopadů těchto změn na klinickou manifestaci v podobě Crohnovy nemoci či rozvoje hemofagocytující lymfohistiocytózy. Třetí oblastí je už zmíněné studium průběhu COVID-19 především u pacientů s běžným variabilním imunodeficitem, jejich odpovědi na vakcinaci proti SARS-CoV-2, ale i obsahu protilátek proti SARS-CoV-2 nebo obsahu autoprotiátek vč. jejich vlivu na diagnostiku autoimunitních komplikací v substitučních imunoglobulinových preparátech podávaných těmto pacientům. Přes malou výhradu k určité nesourodosti práce je nutno říci, že Jitka Smetanová dosáhla velmi hodnotných výsledků. Je první autorkou 2 prací (1x z toho v rámci sdíleného prvoautorství)

v časopisech s vysokým IF (J Clin Immunol, IF 7,8, a J Allergy Clin Immunol Pract, IF 11,4), a spoluautorkou dalších 4 prací v kvalitních časopisech se souhrnným IF 29,9.

Kromě toho v krátkém čase publikovala 12 dalších prací bez přímé souvislosti s tématem dizertační práce, ale stále tematicky blízkých, z toho 3 prvoautorské v mezinárodních časopisech, z nichž bych upozornil zejména na práci v Lancet Rheumatol (IF 25,4).

Mgr. Jitka Smetanová v úvodu práce prokázala rozhled a dobré teoretické znalosti, v další části práce pak schopnost přesně formulovat výsledky své výzkumné činnosti. Řada z prezentovaných výsledků má potenciál využití v klinické praxi. Disertační práce obsahuje jen drobné nepřesnosti či formální nedostatky, celkově ji hodnotím kladně.

K autorce mám 2 doplňující otázky:

- Část pacientů reagovala na očkování proti SARS-CoV-2 tvorbou protilátek, část nikoliv. Zkoumali jste odlišnosti mezi těmito skupinami pacientů, které by mohly vysvětlovat rozdíl v této reaktivitě?
- Defekt genu *XIAP* vede k porušení inhibice apoptózy, čímž dochází k posílení apoptotických dějů. Jak si vysvětlujete, že zásadní manifestací choroby je lymfoproliferace?

Závěrem konstatuji, že studentka prokázala 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 26.8.2024.