



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Jitky Smetanové

V předložené disertační práci nazvané „Mechanismy dysregulace imunitního systému u vrozených poruch imunity“ se autorka věnuje velmi aktuální problematice současného biomedicínského výzkumu – a to rostoucího výskytu primárních imunodeficitů. Jak sama autorka uvádí, je otázkou, zda stále se objevující nové typy a rostoucí počty imunodeficitů jsou spojeny se zlepšující se diagnostikou či skutečně rostoucí incidencí. Časná diagnostika primárních imunodeficitů je důležitá pro zdraví pacienta včetně úpravy jeho životního stylu a ve většině případů i docházení na doživotní terapii.

Disertační práce je členěna na oddíly Přehled literatury – Úvod do vrozených poruch imunity, Cíl práce, Výsledky, Diskuze, Souhrn a Seznam použité literatury. Disertační práce je psaná v českém jazyce s minimem překlepů. Samotný text v oddíle přehled literatury věnovaný představení primárních imunodeficitů, jejich léčbě a klasifikaci je přehledný a čitelný. Zde bych snad jen doporučil lépe zpracovat obrázky/tabulky převzaté z práce Tangye a kol., 2022 (někde chybí vysvětlení zkratk).

Vytčené cíle práce jsou velmi ambiciózní a mohou přispět k pochopení dopadu imunodeficitů na zdraví pacientů včetně identifikování nových terapeutických cílů a optimalizace léčebných protokolů. Velmi oceňuji parciální cíl věnovaný sledování vlivu infekce SARS-CoV-2 na zdraví pacientů s imunodeficity.

V kapitole výsledky je uvedeno šest publikací shrnující klíčové výsledky experimentální práce autorky a na jejichž základě je sepsána disertační práce. Ve dvou pracích je Mgr. Jitka Smetanová první autorkou (z čehož se jednou jedná o sdílené první místo). Všech šest publikací bylo otištěno v mezinárodních časopisech s impaktovým faktorem (jedná se o kvalitní časopisy v Q1-Q2) a rovněž některé publikace byly oceněny (například Českou imunologickou společností). Kromě těchto šesti prací se Mgr. Jitka Smetanová podílela na dalších 12 publikacích včetně článku publikovaného v *Lancet Rheumatology* (IF=25,4), kde je první autorkou. Výčet těchto publikací dokládá vědeckou aktivitu autorky. Velmi oceňuji propojení klinického a laboratorního výzkumu a jak tento příklad dokládá, tato spolupráce může být velmi efektivní a přinést spoustu původních výsledků s jasným dopadem do klinické praxe. S ohledem na množství získaných původních výsledků prezentovaných v disertační práci a *in extenso* (z nichž se některé rovněž dotýkají problematiky infekcí u pacientů

s imunodeficity) se jedná o velmi zdařilou práci. Nicméně na diskuzi je znát, že vznikala v časové tísní a kromě překlepů se v této části vyskytují gramatické chyby.

Na autorku mám následující otázky:

Ve výsledcích první práce (Smetanova J, a kol. „Accelerated Maturation, Exhaustion, and Senescence of T cells in 22q11.2 Deletion Syndrome”. *J Clin Immunol.* 2022 Feb;42(2):274-285) uvádíte pokles CD127 a vyšší hodnoty IL-10 v CD4+ T lymfocytech. Zajímalo by mě, zda u těchto pacientů se nezvyšují hodnoty regulačních T lymfocytů.

Na obrázku 24 je možno vidět sérové hodnoty IL-18 pacienta s mutací XIAP a zdravé/ých kontrol/y. Jednotlivá měření jsou pouze technické replikáty či se jedná o různé jedince (zejména u zdravé kontroly)? Pozorovali jste nižší antimikrobiální aktivitu (např. snížené hladiny defenzinů)? Doporučila byste FMT (fekální mikrobiální transplantaci) u těchto pacientů?

Ve studii (Milota T, a kol. Risk Factors for Severe COVID-19 and Hospital Admission in Patients With Inborn Errors of Immunity – Results From a Multicenter Nationwide Study”. *Front Immunol.* 2022 Feb 28; 13:835770) porovnáváte různé imunologické parametry stanovené v různých laboratořích. Jak byla zajištěna standartizace měření napříč laboratořemi např. u průtokové cytometrie? V případě Vámi podávaných IVIG byly specifické proti SARS-CoV-2 (zejména v pozdější době pandemie COVID-19)? To by možná mohlo vysvětlit bezproblémový průběh případné infekce SARS-CoV-2.

U přípravků pro IVIG byly popsány hladiny specifických protilátek proti SARS-CoV-2 (většinou se jednalo o varianty Omikron, Delta atd.). Jak si vysvětlujete, že nebyly nalezeny protilátky proti původní mutantě Wuhan, která byla součástí naprosté většiny vakcín? Jsou dohledatelné údaje o očkování proti SARS-CoV-2 dárců IVIG? Jaké mutanty SARS-CoV-2 obsahoval Vámi používaný PepMix SARS-CoV-2? Je možné odlišit imunitní odpověď na očkování či proběhlou infekci (ať již bezpříznakovou či vedoucí k onemocnění COVID-19)? Jak na tom je Vámi studovaná kohorta pacientů a zdravých dobrovolníků? Jakou vakcínu proti SARS-CoV-2 (mRNA x ChAdOx1, atd.) byste doporučila pacientům s primárními imunodeficity?

K dosažení výsledků a tím i splnění vytčených cílů disertační práce si autorka musela osvojit široké spektrum experimentálních přístupů včetně sofistikovaných statistických analýz. Problematika primárních imunodeficitů je nyní v centru biomedicínského výzkumu a pochopení dopadu konkrétního imunodeficitu na funkci imunitního systému ve zdraví a nemoci je klíčové pro lepší optimalizaci terapeutických protokolů. Velmi oceňuji množství naměřených dat získaných z patientských vzorků a speciálně charakterizaci vybraných imunologických parametrů u pacientů s primárními imunodeficity po očkování proti COVID-19. Výsledky publikované v článcích v rámci předložené disertační práce

jednoznačně potvrzují autorčinu experimentální zkušenost, kritické hodnocení naměřených dat a jejich interpretaci. Odborné publikace uvedené v této disertační práci jednoznačně dokazují předpoklady autorky k samostatné vědecké práci. Disertační práci přes některé výtky hodnotím kladně a doporučuji k přijetí k obhajobě a po její úspěšné obhajobě udělení titulu Ph.D. za jménem.

V Praze dne 9. 9. 2024

doc. RNDr. Jiří Hrdý, Ph.D.