

Univerzita Karlova	12680
Přijato: 04.07.2019 v 06:52:22	Obor
Č.j.: UKL.FHK/198593/2019	Zprac.
Č.dop.:	
Listů: 3 Příloh: 1	
Druh: písemné	



OPONENTSKÝ POSUDEK NA HABILITAČNÍ PRÁCI

MUDr. PAVLÍNA KRÁLÍČKOVÁ, Ph.D.

Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN v Hradci Králové

PROTILÁTKOVÉ IMUNODEFICIENCE – POLE PRO MEZIOBOROVOU SPOLUPRÁCI

V sedmdesátých létech minulého století, když se obor „klinická imunologie“ ohraničoval, bylo imunology předpovídáno a lékařskou komunitou přijímáno, že imunologie bude jedním ze scelujících principů moderní medicíny. Dnes je zřejmé, že imunologie pronikla do všech lékařských oborů, přináší nejen netušené možnosti diagnostiky a léčby chorob, ale i způsoby, jak chránit zdravé v jejich zdraví. Pozornost přitahovala a stále přitahuje problematika nedostatečnosti imunitního systému, imunodeficiencí, jak primárních, vrozených, geneticky podmíněných, tak sekundárních, získaných, svědčících o zranitelnosti již vyvinutého imunitního systému. Jejich klinické projevy jsou rozmanité a odrážejí jednak poruchy základní funkce imunitního systému, tj. obrany organismu před patogenními infekčními agens a maligně transformovanými buňkami, jednak poruchy jeho fyziologické schopnosti tolerovat vlastní struktury a přispívat k udržování vnitřního prostředí, např. metabolismu, remodelaci a reparaci tkání nebo regulaci mutualistické mikrobioty. V neposlední řadě se na klinickém obrazu imunodeficiencí podílí i regionalizace imunitních reakcí.

Autorka si stanovila jako cíl své disertační práce podat přehled nejčastěji se vyskytujících imunodeficientních syndromů, kterými jsou deficiencie protilátkové (podle údajů z národní databáze (Litzman 2018) je v České republice evidováno 1096 pacientů s primárními imunodeficiencemi, z nichž má 597 poruchu tvorby protilátek), poukázat na jejich komplexnost přesahující obor klinické imunologie a odůvodnit potřebu soustředění těchto nemocných do specializovaných center s nutností mezioborové spolupráce.

Habilitační spis je na 197 stranách, má velmi pečlivou formální úpravu, jsou do ní včleněny kopie publikací autorky, které byly uveřejněny v zahraničních i domácích časopisech a prošly tak oficiálním recenzním řízením, v doprovodném textu jsou navíc velmi kvalitní obrázky radiologického, endoskopického a histopatologického vyšetření pacientů, o něž dr. Králíčková pečuje. Seznam literárních odkazů má 240 položek (pro čtenáře by bylo vstřícnější, kdyby byli uváděni všichni autoři, nejen první). Orientaci v textu usnadňuje samostatně uvedený přehled zkratk. Velmi oceňuji seznam autorčiných publikací k tématu její disertace.

Autorka uvádí v předmluvě ke své habilitační práci, že v současné době je známo na 300 molekulárně definovaných vrozených poruch imunitního systému. Dokládá, že to však jistě není konečný stav: mezi syndromy, které jsou zatím na úrovni fenotypickém, patří např. „selektivní deficiencie IgM“. Nutno ocenit zapojení dr. Králíčkové do multicentrického

výzkumného projektu (SIMcal Study) a dvě publikace k této problematice (J Clin Immunol 2017, Scand J Immunol 2018).

Hlavní část předloženého habilitačního spisu je věnována „běžné variabilní imunodeficienci“ (CVID), chorobě, která patří k nejčastější primární protilátkové imunodeficienci a která se manifestuje dvěma fenotypy – infekčním a zánětlivým. Právě na „zánětlivý“ fenotyp, který se projevuje progresivním postižením plic, gastrointestinálního traktu, lymfoidní hyperplasií, granulomatosní reakcí, autoimunizací a maligními komplikacemi, především lymfomy, a u kterého je i slabá odpověď na substituční imunoglobulinovou léčbu, se dr. Králíčková zvláště zevrubně zaměřuje. Tuto problematiku podrobně zpracovává a publikuje v článcích o zatím nedocenené úloze cytomegalovirové infekci pacientů s CVID (Int Arch Allergy 2014) a o granulomatózní lymfocytární plicní nemoci provázející CVID, úspěšně léčené Rituximabem (Epidemiol Mikrobiol Immunol 2018).

Internisté jistě ocení sdělení, v němž je dr. Králíčková spoluautorkou, o výskytu T1D u pacientů s CVID. Dokládá totiž, že T1D se vyskytuje u pacientů s CVID častěji než v běžné populaci a že diagnostický i patogenetický význam autoprotilátek je diskutabilní (Int Arch Allergy 2015). Pozornosti revmatologů by neměl uniknout ani článek ve Vnitřním Lékařství (2015) o komorbiditě primární i sekundární hypogamaglobulinemii u pacientů se SLE.

Zajímavé je upozornění autorky na vyšší výskyt osteoporózy u pacientů s CVID. Významnou příčinou může být nutriční stav těchto pacientů, na jehož poruchy, vč. nižšího množství kostní tkáně, upozornila Chovancová a spol. (ESID 2018).

Mimořádně významným problémem imunodeficiencí jsou nádorová onemocnění. Jejich incidence je u nich vyšší než v normální populaci. Ostatně letošní konference ESID se má tomuto tématu věnovat. Výsledky autorky a spolupracovníků o nádorech u CVID byly uveřejněny v prestižním časopisu Frontiers Immunol začátkem tohoto roku. Novým zjištěním je údaj o imunitní trombocytopenické purpře jako rizikovém faktoru pro vznik nádorové nemoci v průběhu CVID.

CVID je diagnostikována nejčastěji u pacientů mezi 20 – 40 lety života. Mezi nimi jsou i ženy ve fertilním věku, u nichž není výjimkou gravidita. Pro porodníky a neonatology bude proto jistě přínosný článek dr. Králíčkové, na němž se podíleli i brněňští a ústečtí spolupracovníci, o průběhu gravidity u nemocných s CVID, který vyšel v J Clin Immunol v r. 2015.

Rozsáhlá kapitola v předložené disertační práci je věnována léčbě CVID, především substitučnímu podávání imunoglobulinových preparátů. Autorka, vycházejíc též z vlastních zkušeností, doporučuje „personalizovaný“ přístup, kriticky posuzuje subkutánní aplikaci, využití hyaluronidázy a upozorňuje na imunomodulační účinky imunoglobulinových preparátů, zejména protizánětlivé působení. Důležitý může být imunomodulační účinek profylakticky i terapeuticky podávaných antibiotik.

Poslední část disertační práce se týká sekundárních protilátkových imunodeficiencí. Autorka je dělí na skupinu, u níž je hypogamaglobulinemie spojena s dalšími onemocněními, a na skupinu, kdy je hypogamaglobulinemie důsledkem léčby. Zaměřuje se na chronickou lymfatickou leukemii a na plasmacytom. Na toto téma jí vyšla studie v J Immunol Res (2017).

o přítomnosti protilátek proti pneumokokům a proti alfa-galaktosylovému epitopu se zjištěním negativní korelace se stadiem chronické lymfatické leukemie a koncentrací celkového i specifického (antipneumokokového a antigalaktosylového) IgA. Do tisku je připraven článek „Riziko infekcí u nemocných s nově diagnostikovanou chronickou lymfocytární leukemií a u nemocných s mnohočetným myelomem v průběhu indukční léčby není spojeno s množstvím antipneumokokových ani antigalaktosylových protilátek“. Z výsledků je zřejmé, že k zhodnocení patogenetického významu hypogamaglobulinemie a indikace substituční terapie u pacientů s chronickou lymfatickou leukemií i s plasmacytomem je třeba dalších studií. V souvislosti s protilátkovým profilem v séru onkologických pacientů si dovoluji upozornit na dřívější publikaci z našeho pracoviště (Hamanová a spol. „Přirozené protilátky proti alfa1,3 galaktosylovému epitopu v séru nemocných s maligními nádory“, EMI 2014). Otevřená zůstává také otázka hypoimmunoglobulinemie u pacientů po transplantaci solidních orgánů i buněk kostní dřeně a u autoimunitních chorob. Pro klinickou praxi je důležité doporučení komise expertů (European Medicines Agency) o substituční léčbě imunoglobuliny u pacientů se sekundárními imunodeficiencemi bez ohledu na etiologii.

Svou disertační práci nazvala dr. P. Králíčková „Protilátkové deficeience, pole pro mezioborovou spolupráci“. Autorka v ní přesvědčivě dokumentuje komplexnost problematiky protilátkových imunodeficiencí přesahující obor klinické imunologie a utvrzuje lékařskou komunitu v přesvědčení, že imunita je základní fyziologický a patogenetický princip, který je součástí všech oborů a že klinický imunolog musí se všemi obory co nejužěji spolupracovat. Na příkladu substituční imunoglobulinové léčby ilustruje, že „imunolog může přispět ke zhodnocení a indikaci zahájení léčby, ev. pomoci s edukací nemocných a technikou podávání, léčbu by však měla poskytovat odbornost, která má nemocného v péči“.

Habilitační práce dr. P. Králíčkové je podle mého soudu dokladem vynikajících teoretických i praktických znalostí autorky a její schopnosti translace poznatků základní imunologie do klinické praxe. Její vzkaz, že na péči o nemocné s imunodeficiencemi se musí podílet lékaři všech specializací je cenný a užitečný.

Doporučuji Vědecké radě LF UK v Hradci Králové přijmout habilitační práci MUDr. Pavlínny Králíčkové, Ph.D. v předložené formě a po její obhajobě jí udělit vědecko-pedagogický titul

docentka pro obor „Lékařská imunologie“.

V Brně 2. 7. 2019

Prof. MUDr. Jindřich Lokaj, CSc.

Ústav klinické imunologie a alergologie

Lékařská fakulta MU, Brno