

## Oponentský posudek disertační práce

Název:

### **Imunologické parametry v mozkomíšním moku u dětí s autoimunitním onemocněním centrálního nervového systému**

Autor:

**MUDr. Hana Halmová**

Univerzita Karlova, 2. Lékařská fakulta Praha, Neurologická klinika

V předložené disertační práci doktorandka MUDr. Hana Halmová shrnuje výsledky vědecké práce, kterou realizovala v rámci doktorského studijního programu Imunologie na 2. LF UK. Dr. Halmová je neuroložka, která se soustředí na diagnostiku a výzkum autoimunitních onemocnění centrálního nervového systému (CNS). O nemocné trpící těmito chorobami pečuje. Ve své klinické praxi se setkává s celou řadou nemocných, u kterých není diferenciální diagnostika snadná. Důvodem je relativní vzácnost těchto onemocnění. Zatím nedostatečně je popsána patofyziologie autoimunitních zánětlivých onemocnění CNS. Je legitimní, že si za cíl svého doktorského studia stanovila hledání nových biomarkerů, které reflektují poškozující zánět v CNS. Tyto biomarkery stanovovala v mozkomíšním moku, v periferní krvi a výjimečně také v bioptických vzorcích mozkové tkáně. Sledované biomarkery zánětu korelovala se standardními laboratorními parametry. Určovala u nich specifitu a sensitivitu. V kontextu klinického stavu pacientů provedla kritickou analýzu sledovaných biomarkerů s cílem lepšího pochopení imunopatogeneze těchto závažných onemocnění CNS. Pokusila se také najít nové biomarkery, které by měly dostatečnou výpovědní hodnotu v diferenciální diagnostice těchto onemocnění.

Doktorandka je pracovnící Neurologické kliniky 2. LF. Svoji výzkumnou práci realizovala ve spolupráci s Klinikou dětské neurologie FN Motol, kde se soustředí péče o dětské pacienty trpící vzácnými neurologickými nemocemi, mezi něž patří již zmíněná autoimunitní onemocnění CNS. Měla tedy unikátní možnost sestavit počtem relevantní kohorty pacientů, u kterých provedla měření vybraných ukazatelů zánětu. Jednalo se o vybrané chemokiny a cytokiny. Tyto biologicky aktivní molekuly analyzovala pomocí odpovídajících citlivých metod, především techniky LUMINEX a v některých případech také ELISA. Ve vybraných indikacích sledovala také zastoupení buněčného substrátu poškozujícího zánětu pomocí imunofenotypizace s vyhodnocením průtokovou cytometrií. Získané výsledky podrobila statistické analýze. Statistické metody byly vybrány tak, aby byla především zjištěna senzitivita a specifita sledovaných biomarkerů. Zásadní přidanou hodnotou je korelace získaných laboratorních dat s pečlivě vybranými klinickými ukazateli. V tom vidím silnou stránku vědecké práce lékařky MUDr. Halmové.

Výsledky vědecké práce získané v průběhu doktorského studia dr. Halmové jsou natolik kvalitní a vědecky hodnotné, že je publikovala ve 4 originálních vědeckých pracích, které vyšly ve vysoce kvalitních mezinárodních časopisech. V první práci se zaměřila na porovnání vybraných chemokinů s běžnými biomarkery v mozkomíšním moku u nemocných s různými autoimunitními zánětlivými onemocněními CNS. Zkoumaný soubor pacientů je dobře definován. Ze sledovaných parametrů nejvyšší výpovědní hodnotu prokázala pro chemokin CXCL13. Ten je, i s ohledem na jiné diagnózy imunopatologických onemocnění CNS, velmi cenným biomarkerem aktivity zánětu.

Roztroušená skleróza mozkomíšní, která se klinicky prezentuje v dětském věku, je relativně vzácné onemocnění. Doktorandce se podařil sestavit reprezentativní soubor 34 pacientů. V tomto souboru analyzovala v mozkomíšním moku a v séru hladiny vybraných chemokinů. Prokázala, že nízká hladina chemokinu MCP zjištěná na počátku onemocnění asociuje s relapsem onemocnění.

Třetí práce doktorandky se věnovala nemocným, kteří trpí NMDAR encefalitidou. Toto mimořádně závažné a vzácné onemocnění je asociováno s přítomností autoprotilátek reagujících s NMDAR receptorem. Dr. Halmová sledovala 9 pacientů s tímto onemocněním. Opět sledovala hladiny vybraných chemokinů. Sledování bylo dlouhodobé a reflektovalo i ovlivnění hladiny těchto biomarkerů terapeutickými zásahy. Z dynamiky chemokinů CXCL10 a CXCL13 vyplývá, že ovlivňují cílenou migraci pravděpodobně autoimunitních lymfocytů do CNS. Dynamika dalších cytokinů ukazuje na pravděpodobné zapojení T lymfocytů v imunopatogenezi tohoto onemocnění.

Poslední práce je zaměřena na nemocné trpící Rasmussenovou encefalitidou. Toto onemocnění s málo popsanou patogenezi má velmi závažnou prognózu. Je tedy zapotřebí hledat nové způsoby, jak léčebně účinně zasáhnout. U pacientů, u kterých zatím nedošlo k rozvoji léčebně neovlivnitelné epilepsie, je dosaženo alespoň částečného léčebného efektu za použití různých imunosupresivních látek. Ze získaných výsledků vyplývá, že relativně účinná terapie, která cílí především na T lymfocytární systém, vede ke změnám v aktivitě CD8+ cytotoxických T lymfocytů, které jsou prokazatelně ve zvýšené míře a aktivitě přítomny v mozkovém parenchymu nemocných.

## **Závěr**

Výsledky vědecké práce studentky doktorských studií Imunologie MUDr. Hany Halmové byly publikovány ve 4 originálních pracích, v kvalitních mezinárodních časopisech. Prošly tedy náročným recenzním řízením, které jednoznačně prověřilo jejich hodnotu. Lze konstatovat, že originální vědecké nálezy publikované dr. Halmovou, přispěly k lepšímu pochopení imunopatogeneze autoimunitních zánětlivých onemocnění CNS. Protože doktorandka je neuroložka realizující péči o tyto nemocné, je pochopitelné, že se snažila ve svém studiu nalézt také biomarkery, které by zpřesnily diagnostické procesy u těchto diferenciatně diagnosticky obtížných onemocnění. I to se jí podařilo.

Předložená disertační práce splňuje nároky na disertační práci v rámci studijního programu Imunologie. Obsahuje již publikované vědecké práce, které jednoznačně prokazují předpoklady MUDr. Halmové pro samostatnou vědeckou práci. Na základě těchto prací v kontextu celé disertační práce doporučuji disertační práci k obhajobě a po její úspěšné obhajobě doporučuji udělení titulu doktor za jménem, ve zkratce Ph.D.

V Hradci Králové dne 31.8.2022

prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

přednosta

Ústav klinické imunologie a alergologie

LF UK a FN Hradec Králové