

## **Oponentský posudek habilitační práce MUDr. Zbyška Paveleka, Ph.D. nazvané “ Lymfocytární populace u roztroušené sklerózy a disabilita”.**

Autor zpracovává téma na 120 stranách textu včetně 7 publikací v impaktovaných zahraničních a tuzemských časopisech a seznamu literatury. Práce je rozdělena do jednotlivých částí: v první části se autor věnuje přehledu o současném stavu problematiky zahrnujícím etiopatogenezi, diagnostiku, klinické projevy, klasifikaci a léčbu roztroušené sklerózy. V popisu léčby prezentuje cíle a současné platné podmínky léčebného algoritmu v rámci tzv. biologické léčby v České republice. Dále autor formuluje východiska a cíle habilitační práce, které jsou pak jednotlivě detailně zpracované v příložených publikacích.

První tematický okruh se věnuje analýze lymfocytárních populací, respektive jejich změnám v 5-tiletém intervalu při léčbě pacientů s roztroušenou sklerózou interferonem beta-1b a glatiramer acetátem. V případě léčby interferonem beta -1b autor prokázal statisticky významné změny zejména u CD8+ a CD69+ lymfocytů a signifikantní pokles absolutní hodnoty lymfocytů a relativních hodnot CD4+ a CD3+/CD69+ lymfocytů. Uvedené parametry byly dále vyhodnoceny jako potenciální biomarker u pacientů s klinickou progresí a bez klinické progresy za použití EDSS. Na základě statistické analýzy byla také stanovena kombinace lymfocytárních populací (lymfocyty, CD3+/CD25+, CD8+ ab., CD8+/CD38+, CD38+ ab a CD5+/CD19+) jako potenciální biomarker léčby IFN beta -1b ve vztahu k vývoji klinické progresy onemocnění. Autor se v další práci věnoval analýze lymfocytárních populací u pacientů léčených glatiramer acetátem v pětiletém intervalu a našel signifikantní pokles buněk v populaci CD3+/CD69+ a dále u relativních hodnot buněk CD8+/CD38+. Signifikantní vzestup byl pozorován u populací CD4+/CD45RA+ a v absolutních hodnotách buněk CD4+/CD45RO+. Při statistické analýze byl parametr CD4+/CD45RO+ identifikován jako nejvhodnější biomarker k identifikaci pacientů s potvrzenou progresí disability, zatímco kombinace 4 biomarkerů při zahájení léčby tj. relativní počet lymfocytů, CD3+/CD69+, CD4+/CD45RO+ a CD4+/CD45RA+ ab byla identifikována jako potenciální kompozitní biomarker progresy disability. Druhý tematický okruh zahrnuje práce hodnotící účinnost jednotlivých léčebných přípravků, IFN-beta-1a 44ug, DMF a fingolimodu v reálné klinické praxi, dále hodnocení tolerability, účinnosti léčby a kvality života pacientů léčených intramuskulárním IFN beta-1a po předcházející jiné injekční léčbě a také zhodnocení adherence k léčbě při použití elektronického aplikátoru RebiSmart®. Výsledky analýzy z registru ReMuS prokazují pozitivní přínos změny léčby na přípravek Rebif 44 z jiných prvoliniových přípravků pokud není možná eskalace na DMF nebo fingolimod. Tento poznatek je přínosný pro klinickou praxi v rámci každodenní péče o pacienty s atakovitou formou roztroušené sklerózy v Centrech pro demyelinizační onemocnění. V případě léčby pacientů injekčními přípravky v 1. linii léčby podávaných subkutánně, kde pacienti případně netolerují nežádoucí účinky, je alternativou

léčby intramuskulárně podávaný interferon beta-1a. Tolerabilita injekční léčby a celková tolerabilita byly signifikantně zlepšeny již po 4 měsících léčby a medián spokojenosti s léčbou byl signifikantně zlepšen po 12 měsících léčby. I tento poznatek je přínosný pro klinickou praxi. Ve studii zabývající se zhodnocením elektronického aplikátoru RebiSmart® ve vztahu k adherenci pacientů k léčbě dosahovala adherence 95,53%.

Problematika roztroušené sklerózy v oblasti etiopatogeneze je předmětem rozsáhlého mezinárodního vědeckého výzkumu a zejména buněčná imunopatogeneze onemocnění je považována za možný klíčový faktor při vzniku a rozvoji onemocnění včetně T a B lymfocytárních populací. V tomto aspektu je autorův přínos do oblasti imunopatogeneze roztroušené sklerózy originální a přináší nové poznatky, zejména specifikováním buněčných subpopulací, které mohou sloužit jako biomarkery prognózy, resp. tíže onemocnění. V léčbě roztroušené sklerózy došlo v posledních dvou dekádách k výraznému pokroku. V současnosti máme k dispozici asi 15 léčebných přípravků a jejich počet se neustále zvyšuje. Tato situace vytváří velké nároky na rozhodování o optimální léčbě pacientů jednotlivými přípravky nejen z hlediska účinnosti, ale i adherence k léčbě, na níž do značné míry závisí celkový efekt léčby. Autor přináší řadu cenných vědeckých informací v tomto směru, což přispěje ke zlepšení každodenní péče o pacienty. Z výše uvedených výsledků vědeckých prací publikovaných v impaktovaných časopisech vyplývá autorův dlouhodobý zájem o problematiku roztroušené sklerózy jednak na úrovni preklinického výzkumu, zejména buněčné imunopatogeneze onemocnění, a dále zájem o problematiku léčby pacientů v každodenní klinické praxi s cílem nalézt optimální léčebné schéma včetně adherence k jednotlivým přípravkům. Z tohoto pohledu je dlouhodobý výzkum autora vysoce aktuální. Výsledky publikovaných prací lze hodnotit jako významný vědecký příspěvek k tématu roztroušené sklerózy v celonárodním i zahraničním kontextu.

Otázka autorovi: vzhledem k adherenci k injekční léčbě DMD, jaký podíl pacientů na základě vlastních zkušeností autora je nutné převést na perorální léčbu (teriflunomid) v první linii léčby ?

***Závěrem lze konstatovat, že předložená práce odpovídá svým rozsahem a obsahem nárokům kladených na habilitační práce dle Řádu habilitačního řízení a řízení pro jmenování profesorem na Univerzitě Karlově, a proto jednoznačně doporučuji jeho přijetí jako podklad pro habilitační řízení a na jeho základě doporučuji jmenování MUDr. Zbyška Paveleka, Ph.D. docentem v oboru Neurologie.***

V Brně dne 14.7.2021

doc.MUDr.Pavel Štourač, Ph.D.

Neurologická klinika Masarykovy univerzity a FN v Brně