



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



V Olomouci 19. září 2021

Oponentský posudek habilitační práce

Autorka: MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.

Název práce: Lymfocytární populace u roztroušené sklerózy a disabilita

Základní charakteristika práce

Česky psaná habilitační práce, jejímž autorem je MUDr. Zbyšek Pavelek se zabývá hodnocením změn klinických a imunologických parametrů autoimunitního onemocnění - roztroušené sklerózy (RS), v závislosti na vybraných terapeutických režimech. Cílem bylo posoudit prediktivní charakter některých lymfocytárních parametrů v periferní krvi ve vztahu k vývoji onemocnění při daném terapeutickém režimu. RS je společensky mimořádně závažné onemocnění, které se přímo nebo prostřednictvím přidružených komplikací významně podílí na morbiditě a mortalitě ve většině světových populací a jeho výskyt se zvyšuje. Prostřednictvím sady publikovaných studií na souborech dobře charakterizovaných českých pacientů s různými formami RS a závěrečného komentáře se habilitační práce věnuje zejména vlivu terapie IFN β -1a, dimethyl fumarátem, fingolimodem, a glatiramer acetátem na průběh choroby a lymfocytární populace v periferní krvi. K nejvýznamnějším výsledkům týkajícím se hlavního tématu habilitační práce patří potvrzení populace paměťových Th lymfocytů jako markeru klinické odpovědi na glatiramer acetát jež byl publikován v časopise Cells v roce 2019. Otázkou dalšího výzkumu je, zda je v tomto případě klíčová subpopulace centrálních či periferních paměťových Th buněk.

Členění a hlavní výsledky práce

Úvodní kapitola se věnuje etiopatogenezi RS, diagnostice, klasifikaci, klinickým projevům, léčbě RS a seznamu biomarkerů. V rámci popisu etiopatogeneze RS jsou uvedeny obecné aspekty a zapojení imunitního systému a jeho buněčných populací zejména T a B lymfocytů. V rámci kapitoly o klasifikaci RS jsou uvedena a srovnána historická a současná kritéria. Nejrozsáhlejší kapitola se věnuje současné léčbě RS kortikoidy, dimethyl fumarátem, fingolimodem, glatiramer acetátem, rekombinantními interferony a monoklonálními protilátkami anti-CD52, anti- α 4, a anti CD20, včetně důsledného statistického vyhodnocení efektu jednotlivých režimů, byť parametry použité z referovaných studií nejsou vždy přímo srovnatelné. V další části autor stručně vytyčuje cíle studií, které jsou součástí habilitační práce a byly již autorem publikovány. Věnují se studiu základních populací T a B lymfocytů v periferní krvi pacientů s RS kteří byli léčeni IFN β -1a, IFN β -1b, nebo glatiramer acetátem a dále vztahu populací lymfocytů k vývoji disability. Další cíle se věnují hodnocení klinického účinku dimethyl fumarátu, fingolimodu, IFN β -1a a klinickému hodnocení přechodu od léčby glatiramer acetátem či subkutánně podávaným IFN β -1a či IFN β -1b na intramuskulární



aplikaci IFN β -1a. Poslední cíl je hodnocení adherence pacientů k léčbě elektronickým aplikátorem RebiSmart. Jednotlivé studie (celkem 7) jsou obsahem následující kapitoly. Následující kapitola nazvaná "Komentáře výsledků prací" shrnuje velmi stručně (na třech a půl stranách) základní výsledky studií, k nimž v oblasti analýzy populací lymfocytů patří změny v koncentracích cytotoxických a pomocných T lymfocytů, aktivovaných T lymfocytů, paměťových pomocných T lymfocytů periferní krve po léčbě IFN β -1a a glatiramer acetátem. Dále byla identifikována populace aktivovaných T lymfocytů, CD38+ cytotoxických T lymfocytů a B lymfocytů jako slibný biomarker efektu léčby IFN β -1 na vývoj progresu disability. Závěrečná kapitola shrnuje stručně výsledky autorových prací pro klinickou praxi podtržením a) klinické účinnosti IFN β a glatiramer acetátu, b) tolerability intramuskulárně podávaného IFN β -1a, c) klinického efektu a oddálení času do dalšího relapsu při přechodu na IFN β -1a, dimethyl fumarát či fingolimod a d) významu stanovení populace paměťových Th lymfocytů jako markeru klinické odpovědi na glatiramer acetát.

Literární aparát (108 citací) zahrnující i zcela recentní zdroje svědčí o dlouhodobém a hlubokém zájmu autora o téma RS. Vlastní text je doprovázen 4 tabulkami. Habilitační práce je zpracována pečlivě, faktické a textové chyby se vyskytují ojediněle.

Hodnocení a připomínky

K předložené habilitační práci mám několik drobných poznámek či doporučení. Bylo by vhodné, vzhledem k názvu habilitační práce práce "Lymfocytární populace u roztroušené sklerózy a disability" podrobněji vysvětlit funkce lymfocytárních populací, které byly v přiložených studiích charakterizovány a rovněž diskutovat jejich známé či hypotetické zapojení do etiopatogeneze RS. Dále bych z didaktického hlediska doporučil rozsáhlejší popis mechanismů jakými působí současné léky, ač nejsou často do detailu známy. U terapie monoklonálními protilátkami by bylo vhodné popsat, které buněčné antigeny váží (CD52, α 4, CD20) a jaký je předpokládaný důsledek na buněčné a organismové úrovni. To by jistě zvýšilo atraktivnost celé habilitační práce.

Dotazy oponenta:

1. Někteří pacienti s RS se přiklánějí k alternativním léčebným postupům. Jaké je Vaše stanovisko a doporučení?
2. Prosím o krátké shrnutí recentních informací o obecném působení IFN β v imunitním systému a předpokládaném mechanismu jeho vlivu rozvoj RS.



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



Závěrečné doporučení:

Na základě předchozího hodnocení lze uzavřít, že předkládaná habilitační práce je zpracována na velmi dobré odborné úrovni a odpovídá svým rozsahem a obsahem nárokům kladeným na tento typ prací (podle § 72 odstavce 3 Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb.). Doporučuji proto, aby byla přijata jako podklad pro habilitační řízení, a v případě jeho úspěšného průběhu byl MUDr. Zbyšku Pavelekovi, Ph.D. udělen titul docent.

prof. MUDr. Milan Raška, Ph.D.

Ústav imunologie LF UP a FN Olomouc