

doc. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.
Ústav klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
Tel. 54318 3128, Fax: 54318 3143, E-mail: vojtech.thon@fnusa.cz

Univerzita Karlova v Praze
2. Lékařská fakulta
V Úvalu 84
150 06 Praha 5 – Motol

k č.j. 56/13 - IT

Věc

Brno 22. 8. 2013

Oponentský posudek doktorandské disertační práce

Autorka disertační práce: **MUDr. Jana Kayserová**

Téma disertační práce:

Poruchy regulace imunity – alergie a autoimunitní onemocnění

Oponent disertační práce: doc. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.

Ústav klinické imunologie a alergologie LF Masarykovy univerzity

V předložené disertační práci o rozsahu 146 stran včetně příloh její autorka MUDr. Jana Kayserová zpracovává problematiku regulací imunity na příkladech jejich poruch v rámci autoimunitních a alergických hypersenzitivních reakcí.

Práce je v úvodní části členěna na funkční charakteristiku subpopulací T-lymfocytů, B-lymfocytů s produkcí IgE, žírných buněk, basofilů a eosinofilů, jakož i na úlohy genů v rozvoji alergické reakce.

V další kapitole úvodu se autorka zaměřuje na imunitní reakce u autoimunitních procesů. Do ohniska svého zájmu staví především patogenezi diabetu mellitu 1. typu, který je také tématem připraveného manuskriptu k publikaci a který je součástí disertační práce (viz výsledky kapitola 8.6, str 93).

V navazující stati pak objasňuje klíčovou roli dendritických buněk při fyziologických reakcích a při nastartování buněčné imunitní odpovědi, žasne nad jejich funkcemi a diskutuje jejich roli u alergických a autoimunitních chorob.

Ve výsledcích své disertační práce pak MUDr. Jana Kayserová předkládá v anglickém jazyce mezinárodně publikované odborné práce zaměřené na problematiku poruch regulace imunity. U třech publikovaných původních zahraničních publikací je první autorkou, souhrnný IF těchto prací je 5,53. Jedná se o práce v nichž studuje a vyhodnocuje výskyt lehkých řetězců u dětí s těžkou formou atopické dermatitidy, polymorfismy cytokinových genů u dětí s atopickým ekzémem/dermatitidou a dendritické buňky v bronchoalveolární laváži u alergických pacientů.

Navíc je spoluautorkou přehledového článku publikovaného v *Autoimmunity Reviews*, zaměřeného na imunopatologii alergických a autoimunitních procesů. Dále je pak spoluautorkou dalších dvou původních prací: jedna z nich je zaměřena na sledování rozvoje diabetu 1. typu u HLA identických čtyřčat a projevy onemocnění v rozdílném čase, druhá na ovlivnění B-lymfocytů biologickou léčbou u atopického ekzému/dermatitidy. Jana je také první autorkou manuskriptu o alteraci dendritických buněk u pacientů s diabetem 1. typu a u jejich příbuzných, který je v recenzním řízení. Publikace, jež tvoří výsledkovou část disertační práce, mají tedy souhrnný IF 25.

Z uvedeného je zřejmé, že se MUDr. Jana Kayserová v průběhu svého studia věnovala široké problematice poruch regulace imunity, ve spektru rámce, který umožnil grantový systém. Samostatně se metodicky podílela na stanovení subpopulací dendritických buněk v obvodové krvi i v bronchoalveolární laváži, jakož i na stanovení subpopulací T-lymfocytů. Širokým využitím průtokové cytometrie a charakteristiky buněk, včetně intracelulárního značení, získala důležitý laboratorní a klinický vztah i cit ke kritickému vyhodnocování laboratorních dat, který využije ve své další klinické práci. MUDr. Jana Kayserová se samostatně zaměřovala také na kvantifikaci cytokinové produkce stimulovaných buněk, tedy na funkční buněčnou charakteristiku v patogenezi poruch regulace imunity.

Imunitní systém u hypersenzitivních reakcí funguje, avšak přemrštěně. To ve svém důsledku vede k rozvoji patologického zánětu, jehož poruchy regulace autorka disertační práce MUDr. Jana Kayserová u pacientů a na buněčné úrovni studovala. Imunitní systém nás takto z hlediska fyziologie opět vyváženě a zásadně učí: Méně je více.

Toto poznání platí nejen v biomedicině.

Mám proto jen jeden dotaz, k myšlence volných lehkých řetězců u atopické dermatitidy:

V práci autorky publikované ve Scand J Immunol, 2010, s převahou poměru kappa/lambda volných řetězců u pacientů s těžkými formami AD od 3 měsíců věku. V ní je současně ukázána nezávislost volných lehkých řetězců (FLC) na hladinách celkového sérového IgE.

V téže době (2010) byly v JACI publikovány další dvě zajímavé práce: Powe DE et al. *Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis*, studována u lidí a experimentální práce Schoutenova et al. na senzibilizovaných myších *Contribution of IgE and immunoglobulin free light chain in the allergic reaction to cow's milk proteins*. Nakolik by tedy bylo vhodné uvažovat o terapeutické blokaci volných lehkých řetězců u IgE zprostředkovaných a u non-IgE zprostředkovaných onemocnění a z hlediska mechanismu poruch regulace imunity, na kterých buňkách?

Závěr:

V souladu s ustanovením § 47 odst. 4 zákona o vysokých školách doporučuji práci k obhajobě. Studentka kombinované formy doktorského studijního programu MUDr. Jana Kayserová prokázala tvůrčí schopnosti a připravenost k samostatné činnosti. Práce splnila požadavky standardně kladené na disertační práci v daném oboru.



doc. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.