



OPONENTSKÝ POSUDOK habilitačnej práce MUDr. Ondřeje Hradského, PhD s názvom 'Rizikové faktory vzniku a prubehu zánětlivých střevních onemocnění u dětí'

Habilitačná práca dr. Hradského sa zaoberá nešpecifickými zápalovými ochoreniami čreva (inflammatory bowel disease – IBD) v detskom veku. Po formálnej stránke je koncipovaná ako súhrn vlastných prác autora, ktorým predchádza na 45 stranách prehľad aktuálneho poznania o výskyte, etiopatogenéze, diagnostike a terapii IBD v detskom veku.

Úvodná prehľadová časť je metodologicky dobre spracovaná, s použitím 257 referencií, ktoré sú adekvátne citované a, až na časť zaoberajúcu sa sledovaním detí exponovaných *in utero* biologickej antiTNF liečbe, kde niektoré kľúčové referencie chýbajú, vyčerpávajúce. Začína prehľadom najnovších epidemiologických dát o výskyte IBD detského veku, s kritickou analýzou dát zaoberajúcich sa dynamikou incidencie IBD za posledné desaťročia. Veľmi cenným je uvedenie dát z Českej republiky, ktoré minimálne do roku 2010 podporujú celosvetovo registrovaný vzostupný trend incidencie IBD. Otázka stúpajúcej incidencie IBD je celosvetovo predmetom animovanej diskusie v IBD komunite, rovnako ako jej 'severo-južný' gradient a súvislosť s ekonomickou rozvinutosťou. V tejto časti autor systematicky analyzuje dáta z pediatrických populácií, s použitím hrubého domáceho produktu ako aproximácie ekonomického statusu krajiny, ktorý v tejto analýze vykazuje pozitívnu asociáciu incidencie IBD detského veku s HDP *per capita*. Táto časť je metodologicky adekvátne spracovaná, je prehľadne a zrozumiteľne napísaná a čitateľsky veľmi priateľským spôsobom podporená prehľadnými tabuľkami, grafmi a obrázkami. Z hľadiska akademickej diskusie mi v tejto časti chýbajú osobné interpretácie autora týchto dát, osobitne by vzhľadom k jeho extenzívnej výskumnej skúsenosti na tomto poli, by bolo bývalo vhodné rozvinúť v diskusii hypotézy vysvetľujúce tento, zdá sa, robustne zdokumentovaný fenomén pozitívnej asociácie ekonomickej hojnosti s incidenciou IBD. Rovnaká pripomienka platí pre autorom zdokumentovanú inverznú závislosť incidencie IBD s priemernou teplotou.

V ďalšej kapitole tejto úvodnej časti habilitačnej práce sa autor zaoberá etiológiou a patogenézou IBD, extenzívna pozornosť je venovaná genetickému podkladu IBD s vyčerpávajúcim prehľadom doteraz celosvetovo publikovaných dát (vrátane mimoriadne cenných prác autora samotného z českej populácie). Súčasne uvádza aj osobitosti genetickej susceptibility k IBD v detskom veku s prihliadnutím na monogénne defekty vedúce k IBD. Pozitívom tejto kapitoly je, že autor pripája k jednotlivým genetickým defektom aj ich patofyziologickú interpretáciu v kontexte aktuálneho chápania imunopatogenézy IBD a zmieňuje sa aj o stále diskutovanejších epigenetických mechanizmoch ovplyvňujúcich vznik ochorenia.

Ďalšie dve kapitoly stručne pojednávajú o enviromentálnych faktoroch a črevnom mikrobióme. Osobitne kapitola o enviromentálnych faktoroch je rozsahom redukovaná, čo čiastočne súvisí s faktom, že väčšina dostupných dát pochádza z kohort dospelých IBD pacientov. V posledných rokoch bolo publikovaných viacero prác zaoberajúcich psychosociálnym kontextom patogenézy IBD, viaceré kvalitnej metodológie v pediatrických IBD kohortách; tieto dáta autor v rámci prehľadu enviromentálnych faktorov neuvádza.

Ďalšia kapitola adekvátne a vyčerpávajúco zhŕňa diagnostiku a klasifikáciu IBD v detskom veku; na túto časť plynulo nadväzuje kapitola zaoberajúca sa liečbou IBD, predikciou odpovede na ňu a jej komplikáciami. V tejto časti sú vyčerpávajúco podané doterajšie poznatky o liečbe IBD v detskom veku s viacerými jej špecifikami,



Nemocnica svätého Michala, a.s.

Satínskeho 1, 811 08 Bratislava
IČO:44570783, DIČ:2022738586

Gastroenterologické oddelenie a oddelenie digestívnej endoskopie

aj keď s ohľadom na detský vek by bolo zaujímavé analyzovať hlbšie dlhodobé dôsledky liečby a spomenúť dôležitosť prechodu (*transition*) do dospelaj ambulancie pre udržateľný benefit liečby začatej v detskom veku.

V druhej časti habilitačnej práce nasledujúcej po tomto 45 stranovom úvode podáva autor prehľad výsledkov vlastných prác rozdelených do troch základných okruhov – genetické asociačné štúdie, epidemiologické štúdie u detských pacientov s IBD a práce bez súvisu s IBD. Celý tento prehľad je dôkazom systematickej akademickej práce dr. Hradského, ktorá sa pretavila do kvalitných publikácií. Jednoznačným prínosom je precízne zdokumentovanie genetických faktorov v českej populácii IBD pacientov, čo nemá hodnotu len z hľadiska poznania lokálnych dát, ale výrazne prispieva k formovaniu celkového etiopatogenetického konceptu IBD. V časti epidemiologických štúdií uvádza autor práce zaoberajúce sa neinvazívnym monitoringom aktivity ochorenia prostredníctvom fekálneho kalprotektínu, exkluzívnou enterálnou výživou, prediktívnymi histopatologickými faktormi komplikovaného priebehu ochorenia, endoskopickou postresekčnou rekurenciou, seroprevalenciou rizikových vírusov z hľadiska komplikácií imunosupresívnej liečby, sledovaním detí s prenatálnou expozíciou antiTNF biologikám a efektom suplementácie vitamínu D na svalovú silu a trabekulárnu kostnú denzitu v pediatrickej IBD populácii. Osobitne uvádza autor publikácie EUOKIDS registra, na tvorbe ktorého sa aktívne zo svojho pracoviska podieľa. Táto unikátna aktivita (register novodiagnostických detí s IBD koordinovaný pracovnou skupinou ESPGHAN) vyžaduje veľa osobitného úsilia, spojenia mravenčej práce a expertízy, čo treba pri hodnotení celkovej práce dr. Hradského osobitne vyzdvihnúť.

V poslednej, tretej, časti habilitačnej práce je 15 z týchto vyššie uvedených publikovaných prác autora (v ôsmich prácach je prvým autorom) vytlačených *in extenso*. Tieto práce sú všetky publikované v impaktovaných peer-reviewed časopisoch, čo nepochybne potvrdzuje ich metodologickú správnosť a vedeckú originalitu. Súčasne však, ako uvádzam vyššie posúvajú poznanie o etiopatogenéze IBD tak celkovo, ako jeho lokálne geografické aspekty s viacerými výsledkami priamo aplikovateľnými v praxi, čo z hľadiska klinického aplikovaného výskumu predstavuje minimálne rovnakú hodnotu, ako akademický rozmer týchto prác.



Zhrnutie posudku:

Habilitačná práca pána MUDr. Ondřeje Hradského, Ph.D. predstavuje výsledky jeho originálnych výskumných prác zameraných na rizikové faktory vzniku a priebehu zápalových ochorení čreva u detí. Tak jej teoretický úvod, ako syntéza jeho *in extenso* publikovaných prác na túto tému, sú vysokej kvality, metodologicky akurátne spracované a inšpiratívne oddiskutované.

Celá práca je dôkazom systematickej, dlhodobej akademickej práce dr. Hradského a z môjho pohľadu jednoznačne spĺňa podmienky habilitačnej práce. Prináša originálne výsledky, ktoré posunuli poznanie danej problematiky, priniesli viacero nových pohľadov na genetický podklad zápalových ochorení čreva v detskom veku. Osobitne treba vyzdvihnúť náročnosť akademického výskumu venovaného detskej populácii, pre ktorú je stále dostupných relatívne málo *evidence-based* postupov v porovnaní s dospelou populáciou. Práca dr. Hradského z tohto hľadiska rozhodne prispieva k zaplneniu niektorých týchto 'slepých' miest tak v úrovni mapovania špecifik etiopatogenézy zápalových ochorení čreva v detskom veku, ako aj k jeho manažmentu.

V rámci akademickej diskusie si dovoľujem autorovi položiť nasledujúce otázky:

1. Pediatrický IBD pacient sa od IBD pacienta s manifestáciou ochorenia v dospelom veku líši vo viacerých aspektoch. Osobitne je v detskom veku vyšší podiel pacientov, ktorí primárne dobre odpovedajú na antiTNF liečbu. Je tento rozdiel podľa autora daný neskorým vstupom do tzv. 'window of opportunity' u dospelého pacienta, alebo sa jedná *a priori* o dve etiopatogeneticky rozdielne skupiny pacientov?
2. Od prvých reportov hepatosplenických T-bunkových lymfómov, ako aj o primoEBV infekciou mediovaných lymfómov u pacientov s kombinovanou imunosupresiou, osobitne s použitím tiopurínov prebieha v IBD komunite neukončená diskusia ohľadom rizík kombinovanej imunosupresie vs. monoterapie biologikami. Aký je názor autora na túto problematiku? Aký je konkrétny protokol liečby používaný na jeho pracovisku v zmysle skorého zaradenia kombinovanej imunosupresie do terapeutického protokolu?
3. Posledný update PIANO kohorty (deti exponované *in utero* antiTNF biologikami, vs. deti exponované kombinovanej imunosupresie a monoterapii tiopurínmi) prezentovaný na Digestive Disease Week 2017 priniesol zaujímavé pozorovanie rýchlejšieho psychomotorického vývoja detí exponovaných antiTNF *in utero* v porovnaní s kontrolnými skupinami. Vzhľadom ku kombinovanej pediatrickej a IBD expertíze autora, osobitne aj ako spoluautora publikácie (ktorá je súčasťou habilitačnej práce) s týmto istým zameraním, prosím o jeho interpretáciu tohto pozorovania. Možno liečbu antiTNF v tehotenstve v kontexte týchto dát považovať za bezpečnú?

30 -08- 2017