

Posudek oponenta habilitační práce

Masarykova univerzita

Fakulta	Lékařská fakulta MU
Habilitační obor	Lékařská imunologie
Uchazeč	odb. as. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.
Pracoviště	Lékařská fakulta a fakultní nemocnice u Sv. Anny v Brně Ústav klinické imunologie a alergologie
Habilitační práce	Charakteristika imunologických poruch u vrozených hypogamaglobulinémií
Oponent	prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.
Pracoviště	Univerzita Karlova v Praze Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové krejsek@fnhk.cz

Posuzovaný habilitační spis je souborem stručně komentovaných vědeckých prací habilitanta, které byly již publikovány nebo jsou zadány do tisku. Tématicky je habilitační práce ucelená a zaměřuje se na zkoumání příčin a důsledků poruch imunitního systému u nemocných s primárními imunodeficiencemi. Práce jsou zaměřeny na poruchy tvorby protilátek dospělých pacientů s tzv. běžnou variabilní imunodeficiencí (CVID). Na rozdíl od jiných primárních imunodeficiencí, u kterých je bezpečně prokázána genová příčina, CVID představuje zřejmě velmi heterogenní množinu nemocných, pro které je společná klinická manifestace poruchy tvorby protilátek, která se obvykle odkládá až do ranné dospělosti. Na rozdíl od jiných primárních poruch tvorby protilátek je pravděpodobné, že příčiny CVID budou heterogenní a velmi často kombinované poruchy, které postihují spíše než samotné B lymfocyty kooperující elementy, především T lymfocyty. Právě heterogenita nemocných s CVID představuje mimořádnou výzvu jak pro základní vědecké bádání, tak pro klinické aplikace. Jednoznačně je totiž prokázáno, že klinická prezentace u osob s CVID je velmi proměnlivá a často zavádějící. Nelze zatím ani predikovat, jakým způsobem se bude onemocnění u jednotlivých nemocných vyvíjet a jaké komorbidity budou snižovat kvalitu, případně délku života nemocných s CVID.

Klinické zkušenosti ukazují, že pro dlouhodobé přežívání a vysokou kvalitu života je zatím jediným přínosným postupem substituční terapie imunoglobuliny, nejlépe v intravenózní podobě. Její aplikace má však své limity. Kromě omezení, které jsou způsobeny např. vysokými finančními náklady spojenými s touto terapií, jsou zde i objektivní omezení způsobené např. skutečností, že u části pacientů s absencí protilátek třídy IgA se vytvářejí autoprotilátky reagující s těmito molekulami. Aplikace intravenózních imunoglobulinů, a to i těch preparátů, u kterých je snížen obsah protilátek třídy IgA, může vést k nežádoucím, často velmi závažným anafylaktoidním reakcím.

Všechny naznačené oblasti, které jsou ve světovém kontextu předmětem intenzivního bádání jsou habilitantem dr. Thonem prokazatelně rozvíjeny. Jeho práce totiž vychází z dlouholetého směřování imunologické pracoviště LF MU v Brně, které se již pod vedením svého zakladatele prof. Lokaje zaměřilo na nemocné s imunodeficiencemi. Tuto problematiku se v brněnském imunologickém pracovišti podařilo mimořádně rozvinout od počátku 90-tých let, kdy začala spolupráce především s imunologickým pracovištěm Vídeňské univerzity (profesorka Eibel) a později také s dalšími evropskými centry zaměřenými na primární imunodeficienci (Freiburg, Stockholm). Dosavadní práce dr. Thona je excelentním důkazem, že špičková vědecká činnost v základní a klinické imunologii může být rozvíjena pouze v mezinárodní spolupráci. Důvodem je mimo jiné vzácnost primárních imunodeficiencí obecně. Přesto, že primární defekty tvorby protilátek jsou mezi primárními imunodeficiencemi nejběžnější, je zapotřebí budovat národní a nadnárodní registry těchto nemocných a vytvářet tak dostatečně velké kohorty, jejichž studiem je možné dosáhnout kvalitních vědeckých výsledků a přinést ověřené údaje, které pozitivně ovlivňují klinickou péči o nemocné s CVID. Skutečnost, že takový registr je v Brně veden od devadesátých let minulého století, tuto skutečnost podtrhuje. Dr. Thon je v současnosti koordinátorem registru na brněnském pracovišti a je odpovědný za organizaci společného evropského registru nemocných s primárními imunodeficiencemi a koordinaci výzkumu v rámci FP Evropské unie.

Je zbytečné se konkrétně vyjadřovat ke kvalitě vědecké práce habilitanta, protože tak již učinili oponenti prací, které byly nakonec úspěšně publikovány v nejprestižnějších světových časopisech vesměs s vysokým IF. Tyto práce lze rozdělit na ty, které umožnily vytvořit podmínky pro klinické a laboratorní sledování velkých kohort nemocných s CVID a přinesly tak objektivní podklady o zastoupení různých komorbidit a jejich vztahu k přežívání nemocných s CVID. Za velmi cenné lze považovat práce, kterými se podařilo vytvořit objektivní kritéria pro stratifikaci nemocných s CVID za pomoci vícebarevné

imunofluorescence s vyhodnocením průtokovou cytometrií. Z praktického pohledu jsou mimořádně cenné klinicky orientované práce, které například zhodnotily význam stanovení antiIgA protilátek u nemocných s CVID s ohledem na modifikaci substituční terapie imunoglobuliny. Především z časného období vědecké práce dr. Thona pocházejí publikace, které vznikly během jeho studijního pobytu a v průběhu následné spolupráce s imunologickým pracovištěm Univerzity Vídeň. Tyto práce se věnují studiu imunobiologických charakteristik u nemocných s CVID a také studiu pacientů s na X chromozóm vázanou agamaglobulinemií, případně deficiencí molekul HLA II. Poslední oblastí vědeckého a klinického zájmu dr. Thona jsou aplikace jeho hlubokých znalostí dynamiky imunitní odpovědi, především tvorby protilátek, ve vakcinologii. Jsou doloženy práce, které se vyjadřují k otázce časování BCG vakcinace a dopadu časně BCG vakcinace na zdraví nemocných s primárními imunodeficiencemi. Jsou zde shrnuty i aktivity dr. Thona, který se dlouhodobě snaží nejenom v České republice prosadit změny ve vakcinační politice, které by vedly ke snížení rizik negativních dopadů aplikace živých vakcín nemocným s primárními imunodeficiencemi.

Protože habilitační práce představuje soubor ve většině případů již publikovaných vědeckých prací, není třeba se k ní blíže vyjadřovat. Lze však konstatovat, že pokud habilitační práce slouží jako základ pro habilitační řízení, při kterém je na konci udělován pedagogicko-vědecký titul docent, mohla by habilitační práce, kromě zřetelného osvědčení vědecké kvalifikace, také ukázat více na pedagogické schopnosti petenta. V tomto ohledu suchý výčet jednotlivých vědeckých prací nepovažuji za optimální formu. Jistě by bylo žádoucí alespoň v úvodu zahrnout celou problematiku do soustavné podoby, na které by uchazeč osvědčil jednoznačně vlastní pedagogické schopnosti. První kapitola označenou jako komentář nepovažuji v tomto ohledu za dostatečnou.

Všechny práce jsou tvořeny reprinty se stručným zdůrazněním největšího přínosu. Výjimkou je první práce, která začíná na straně 7. Zde není explicitně uvedeno, zda se jedná o rukopis práce odeslané do časopisu, či práci v recenzním řízení nebo práci již přijatou. Především postrádám informaci do jakého časopisu tato práce byla zaslána. Přitom se jedná z odborného pohledu o experimentální práci, která má výrazné klinické implikace. Podobně, na straně 47, v kapitole 3, je k závěrečnému shrnutí připojen rukopis práce, o kterém bez bližšího popisu habilitant uvádí, že byla přijata recenzentem blíže neurčeného časopisu k publikaci. Znovu bych uvítal, kdyby u tohoto zřejmě přijatého rukopisu bylo konkrétně popsáno, do kterého časopisu byl přijat. Jeho zařazení do habilitační práce a především do kapitoly „shrnutí“ habilitační práce, nepovažuji s ohledem na téma habilitační práce za

šťastné. Habilitant se zde obšírně vyjadřuje k problematice aktivní imunizace, především její praktické realizace v populaci. Správně poukazuje na rizika, které představuje použití živých oslabených vakcín u nemocných s primárními imunodeficiencemi. S ohledem na dobře známou skutečnost, že takovéto vakcíny ohrožují především nemocné s primárními poruchami specifické T lymfocytární imunity, či s těžkými kombinovanými imunodeficiencemi, je zařazení této kapitoly do spisu zaměřeného na primární protilátkové defekty dospělých neopodstatněné. Z rukopisu je zřejmé, že se autor snaží přistupovat k problematice aktivní imunizace sice s vysokým osobním zaujetím, ale „*sine ira et studio*“, protože poctivě popisuje důsledky zrušení plošného vakcinování BCG dětské populace těsně po narození, např. zvýšení prevalence nontuberkulózních mykobakterióz způsobených multirezistentními kmeny mykobakterií. Dobře zdůrazňuje, že zásadní problémy v obecné populaci, je-li abstrahováno od případů dětí s vrozenou imunodeficiencí, tedy, že u nemalé části dětí očkovaných „multivakcinami“ nelze nyní řádně ukončit očkování pro závažné vedlejší účinky, se projevily až po plošném zavedení mnohočetných kombinovaných vakcín. Připouští, že zřejmě není patřičné uvažovat o úplném zrušení BCG vakcinace. Řešení epidemiologicky i klinicky vážného stavu, ke kterému v naší republice v posledních letech došlo, vidí v přesunutí BCG vakcinace do šestého měsíce věku dítěte.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

1. V této souvislosti si dovoluji formulovat otázku, zda existují objektivní údaje, které by potvrdzovaly hypotézu formulovanou některými odborníky, že BCG vakcinace významnou měrou urychlí maturaci imunitního systému dětí a že u BCG vakcinovaných dětí dochází k intenzivnější a dlouhodobější protektivní odpovědi po imunizaci dalšími vakcínami.
2. Zároveň žádám o názor, zda aplikace BCG vakcíny může představovat do určité míry náhradu za ztrátu přirozené stimulace mikrobiálními podněty, která je pro moderní lidskou populaci typická.
3. Jako další otázku do odborné rozpravy žádám petenta, aby se vyjádřil k dlouhodobému protektivnímu účinku mnohočetných (tetra až hexa) vakcín. Lze u těchto vakcín předpokládat dosažení individuální celoživotní imunity a dosažení dostatečné populační imunity, která by zabránila šíření přenosných nemocí v populaci nebo bude nutné zavést plošné revakcinace proti těm agens, vůči kterým se současná populace očkována v dětství, také v dospělosti, či před nástupem stáří?

4. Konečně, domnívá se autor, že nové formy vakcín mohou stimulovat ženy tak, aby byla přenesena dostatečná protilátková aktivita transplacentálně na embryo a tak mohla být pozitivně modulována individuální imunitní reaktivita dítěte?

5. Poslední otázku směřuji k praktické realizaci vyhledávacího testování primárních imunodeficiencí stanovením TRECs v krevní skvrně novorozenců. Jsou podle jeho názoru technické podmínky pro plošné zavedení tohoto testování v ČR? Jaké náklady by představovalo testování populačního ročníku? Jsou k dispozici údaje o „cost-effectiveness“ tohoto testování?

Závěr:

Habilitační práce jednoznačně dokládá, že odb. as. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D. je světově respektovaným odborníkem v oblasti základní a klinické imunologie. Prokazuje, že dr. Thon je schopen formulovat východiska a cíle základního i klinického výzkumu, hledat způsoby řešení a získané výsledky diskutovat v kontextu výsledků práce jiných autorů. Je schopen efektivně přenášet poznatky základního imunologického výzkumu do diagnostické i klinické praxe a pozitivně tak ovlivňovat péči o nemocné s imunitní nedostatečností. Práce přinejmenším implikuje i jeho schopnost zpracovat rozsáhlé a náročné téma do podoby, která je srozumitelná i ostatním. To potvrzuje jeho pedagogickou způsobilost.

Hodnocená habilitační práce jednoznačně svým rozsahem i obsahem odpovídá nárokům kladeným na habilitační práce jak ve smyslu zákona o vysokých školách, tak ve smyslu řádu habilitačního řízení a řízení ke jmenování profesorem na MU v Brně. Doporučuji, aby práce byla přijata jako podklad pro habilitační řízení. Doporučuji, po splnění všech dalších požadovaných podmínek, jmenování odb. as. MUDr. Vojtěcha Thona, Ph.D. docentem v oboru lékařská imunologie.

V Hradci Králové

9.3.2011

prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Ústav klinické imunologie a alergologie