

**Masarykova univerzita**

**Uchazeč**

**Habilitační práce**

**Oponent**

**Pracoviště oponenta,  
instituce**

MUDr. Zita Chovancová, Ph.D.

Vybrané klinické a laboratorní aspekty nemaligních poruch tvorby protilátek v dospělém věku

Prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D.

Dětská klinika FN a LF UP Olomouc

Překládaná habilitační práce MUDr. Zity Chovancové, Ph.D. je sepsána ve formě devíti komentovaných autorských prací vzniklých na pracovišti klinické imunologie FNUSA v Brně. Práce je po formální stránce logicky dělená končící závěrem na 72 stranách textu následované seznamem 238 literárních citacemi a příloženými 9 pracemi. Autorka si vytkla 4 cíle své práce:

1. Rozbor funkcí jednotlivých tříd a podtříd imunoglobulinů se zaměřením na příklady patologických stavů souvisejících s dysregulací jejich tvorby.
- 2) Přispění k rozšíření znalostí ohledně vybraných patologických stavů souvisejících s poruchou tvorby jednotlivých imunoglobulinových tříd.
- 3) Rozbor základních mechanismů tvorby protilátek v lidském organismu, co se týče zapojení jednotlivých buněk imunitního systému v závislosti na typu antigenů, které imunitní odpověď vyvolávají.
- 4) Přispění k rozšíření znalostí ohledně patogeneze a diagnostických možností běžné variabilní imunodeficiency (CVID) jako klinicky nejvýznamnější poruchy tvorby protilátek v dospělém věku.

Již v úvodu autorka vysvětluje změnu současného pohledu na poruchy funkce imunitního systému a z původního obecného chápání jako jen snížení funkce označované jako imunodeficiency uvádí jejich podstatu jako komplexní dysregulaci funkce imunitního systému – jako vrozené poruchy imunity. Závažným podkladem změny přístupu je nález asi u třetiny pacientů s vrozenými poruchami funkce imunitního systému imunitně mediovaná patologie -

autoimunitní onemocnění, zánět, lymfoproliferace, malignity nebo těžké atopické stavy. A tento přístup je uplatňován u všech překládaných prací.

Autorka překládá podrobný, odborně fundovaný přehled poznatků o tvorbě protilátek, populaci B-lymfocytů, funkci protilátek ve zdraví i o jejich negativní úloze dané jednak jejich sníženou koncentrací a tím vlivem na obranyschopnost organismu a vliv jejich snížené funkce na dysregulaci imunitního systému podílejících se tak na imunopatologických mechanismech. Celá práce, i když se jedná o vysoce odborný náročný text, je psaná srozumitelným čtivým jazykem, který nám nedovolí zabloudit v záplavě informací. V textu jsou jen ojedinělé překlepy a drobné prohřešky proti českému jazyku.

Je to přehled jak fylogeneze protilátek a jejich funkcí zahrnující i poškozující aktivity a diagnostiku jejich snížené tvorby. Dále rozebírá nedostatečné funkce Ig podílející se na dysregulaci imunitního systému během celého života s důrazem na asociaci s např. autoimunitami, atopií, onkologickými chorobami, ad.

Z jedním výsledků studie je nález B lymfocytů bez povrchové exprese IgD imunoglobulinu, které se vyvíjejí až do stádia paměťových B lymfocytů, takže exprese IgD na povrchu B lymfocytů není pravděpodobně podstatná pro diferenciaci těchto buněk, a je určité impulsem pro další výzkum diferenciaci B Ly a tvorby protilátek.

Ve studii podtřídy IgG4 mi překvapivě chybí údaje o zvýšených koncentracích IgG4 u alergických onemocnění i výsledky získané při jejich sledování v průběhu specifické imunoterapie nebo údaje publikované v posledním desetiletí věnující se výzkumu vlivu cytokinů na mikroprostředí, jak na aktivitu, tak i funkci buněk.

Je třeba vyzdvihnout z předložených studií provedených u pacientů s COVID studie se zaměřením na poruchy složek vrozené imunity a to : - asociace deficitu MBL s rozvojem bronchiektázií

- A potvrzení aktivovaných neutrofilů, které snižují T-buněčnou aktivaci.

. Přínos pro klinickou praxi je studie o protilátkové odpovědi pacientů s CVID, kdy autorka prokázala poruchu v terminální diferenciaci B lymfocytů do stádia plazmablastů produkujících protilátky. Tak se stanovení počtu plazmablastů 7. den po očkování může stát pomocným diagnostickým markrem odpovědi na vakcinaci u těchto pacientů. Výsledky prací zabývající se CVID potvrdily odlišnost dalších fenotypů i omezenost výsledků genetických studií.

Autorka v celém textu kriticky hodnotí prezentované literární poznatky i výsledky vlastních prací a průběžně v textu s některými polemizuje a klade si až provokující otázky – proč nebo jestli je současný názor správný nebo budoucnost přinese výsledky dalších studií jiné pohledy na dysregulaci imunitního systému, což je přínosem předkládané práce.

Předkládané práce obsahují některé originální přístupy studie poruch tvorby a dysregulace imunitního systému v širším záběru u dostatečně velkých souborů se správně zvolenou metodikou jednotlivých studií. Autorka splnila své vytčené cíle, prezentované výsledky rozšířily naše znalosti o vrozených poruchách imunity a jsou důkazem její vědecké práce na vysoké úrovni.

V posledním desetiletí se rozšířily naše znalosti o poruchách imunity a byla provedena nová klasifikace jejich poruch dysregulace a definice nových fenotypů. Výzkum mechanismů poruch imunity u vrozených poruch imunity je tak vysoce aktuální. Prezentované výsledky prací jsou jednoznačně přínosem k novému pohledu na dysregulaci imunitního systému přinášející nové výzvy.

#### **Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce**

1. Bude se autorka věnovat dalšímu výzkumu již k prokázané asociace dysregulace imunitního systému s atopií, autoimunitní onemocnění, autoinflamace nebo hyperinflamace, lymfoproliferace, malignity nebo těžké atopické stavy, které by mohly

definovat nové dg. jednotky? Dá se vysvětlit tvorba a chování IgG4 - pravděpodobně se podílejí na navození imunologické tolerance jak u alergiků (specifická imunoterapie) a i v mikroprostředí tolerance nádorů a podporují tak jejich růst, ale odlišná koncentrace u autoimunitních chorob – stejný regulační mechanismus ?, dvojí tváře IgG4 nebo dysregulace mikroprostředí tvorby IgG4 ?

2. Jsou známé konkrétní epigenetické faktory ovlivňující rozvoj CVID a tím ovlivňující fenotyp a možná další možnost rozlišení mnoha forem CVID?
3. Plánujete další výzkum úlohy granulocytárních myeloidních supresorových buněk (LDNs/G-MDSCs) u dalších imunopatologických stavů a jejich využití v ovlivnění průběhu jak u CVID nebo u dalších vrozených poruch imunity?

## Závěr

Habilitační práce MUDr. Zity Čhovancové, Ph.D., „Vybrané klinické a laboratorní aspekty nemaligních poruch tvorby protilátek v dospělém věku“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Lékařská imunologie.

Olomouc 19.8.2023

.....