

Oponentský posudek
na habilitační práci

Tomáš Freiberg: Genetické faktory modifikující průběh primárních poruch tvorby protilátek

Oponent: Prof. RNDr. MVDr. Petr Hořín, CSc.
*Ústav genetiky FVL VFU Brno
Ceitec VFU Brno*

Habilitační práce MUDr. Tomáše Freibergera, PhD. je koncipována jako komentovaný soubor publikovaných vědeckých prací. Spis sestávající z celkem 105 stran je tvořen úvodní částí přinášející informace o obecném kontextu celé práce, následovanou dvěma kapitolami zabývajícími se kauzálními mutacemi u pacientů s poruchami tvorby protilátek, respektive asociacemi kandidátních genů s průběhem primárních protilátkových imunodeficiencí. Část Diskuze a závěr je tvořena dvěma stranami textu, abecedně seřazený seznam literatury obsahuje 134 položek. Příloha představuje seznam publikací autora k tématu.

Těžištěm habilitačního spisu jsou kapitoly 2 a 3. Každá z nich je opatřena úvodním komentářem s uvedením nejvýznamnějších výsledků a odkazem na publikovanou práci vztahující se k danému tématu, jejíž příložená kopie je součástí kapitoly. Kapitola 2 přináší informace o identifikaci kauzálních mutací u pacientů s X-vázanou agamaglobulinémií. Jedna ze dvou publikací vztahujících se k tomuto tématu se týká pacientů s komunitní pneumonií, druhá zajímavé kombinace X-vázané agamaglobulinémie s Klinefelterovým syndromem u téhož pacienta. Na další kasuistiky je odkazováno v textu bez příloh.

Kapitola 3 se zabývá geny HLA systému, genu pro lektin vázající manózu *MBL2*, genu pro neonatální Fc receptor (*FcRn*) a genu pro transmembránový aktivátor a interaktor s proteinem CAML *TACI*. V první části autor uvádí vlastní výsledky o asociaci *HLA-DQB* a sporadickou i familiární formou selektivní deficeience IgA, odkazuje na článek v Časopise lékařů českých, nicméně kopie textu s výsledky příložená není. Dvě práce publikované v časopisech s IF přinášejí výsledky o genotypizaci *MBL2* a jeho asociaci s bronchopulmonárními komplikacemi CVID. Další dva příspěvky se týkají vztahů mezi průběhem CVID a úrovní exprese genu *FcRn*, respektive polymorfismy genu *TNFRSF13B*. Také tyto práce byly publikovány v mezinárodních časopisech s IF.

Téma habilitační práce má dva aspekty, na které autor v úvodní části upozorňuje. Molekulární identifikace genetických faktorů ovlivňujících vybrané klinické projevy může vést jednak k potvrzení diagnózy PID se všemi důsledky pro volbu léčby a pro prognózu a zároveň ji lze využít pro účely genetického poradenství, prenatální, případně preimplantační genetické diagnostiky. Z teoretického hlediska jsou pak detekované mutace vhodným modelem pro lepší poznání imunologických a dalších mechanismů studovaných klinických projevů – fenotypů. V tomto kontextu je volba tématu vhodná a práce jako celek také odráží zaměření pracoviště habilitanta.

Cíle práce jako celku nebyly explicitně formulovány, nicméně dílčí cíle jsou patrné z textu jednotlivých kapitol.

Komentovaný soubor publikovaných prací je obecně standardním formátem podobných spisů, který bývá nicméně předkládán v celé řadě možných variant lišících se poměrem publikovaných částí a textu připraveného speciálně pro účely práce. Pojetí a kvalita tohoto textu vykazuje také značnou proměnlivost. Dr. Freiburger zvolil jedno z možných členění tématu, struktura práce jako celku má svou zřetelnou logiku; textový komentář a zejména obecná diskuse tvoří relativně malou část spisu.

Úvodní část je dobrým obecným úvodem do problematiky primárních imunodeficiencí a souvisejících témat pro obecně orientovaného čtenáře. V tomto smyslu je informativní, mohl by však být více analytický a zdůraznit tak obecný vědecký význam výsledků představených v dalších částech práce. Nejsem si jist, kdy byla práce předložena, ale v úvodu postrádám některé zajímavé recentní informace, například o možném vztahu mechanismů reparace DNA a CVID. Podobně jsou koncipovány i úvodní texty dalších kapitol. Některá tvrzení se podle mého názoru zbytečně opakují v úvodní části, v kapitolách s výsledky i v závěru. Samotná závěrečná část je pak více opakováním předchozího než obecnou diskusí a analytickým shrnutím obsahu práce. Po formální stránce mohla být větší pozornost věnována formátu tabulek. Seznam nejužívanějších zkratk by byl vhodný, i když není nezbytný.

Přes uvedené nedostatky integrujícího textu považuji za podstatný klad práce vlastní původní experimentální data adekvátním způsobem prezentovaná ve formě vědeckých publikací. Práce je založena na publikacích v mezinárodních časopisech odpovídající vědecké úrovni a prestiže a představuje bezesporu kvalitní odborný příspěvek v daném oboru.

Vzhledem k tomu, že většina výsledků prošla oponentním řízením ve zmíněných časopisech, není mým cílem oponovat již oponované a mé dotazy jsou zaměřeny na neoponovaná data a na obecná témata. Z pohledu mého odborného zaměření mě zaujala část vztahující se k analýze komplexní genetické podstaty CVID a identifikaci genů HLA asociovaných s různými klinickými projevy. Protože však právě tato část uváděných výsledků není z mé nejasných důvodů dokumentována a není ani dostupná on-line (publikace v Časopise lékařů českých), zajímalo by mě, jaký je názor autora na možnou biologickou interpretaci jimi popsaných statistických asociací mezi polymorfismy HLA-DQB se selektivní deficiencí IgA, zejména s ohledem na vztahy mezi sporadickou a familiární formou IgAD a CVID. V literatuře najdeme i údaj o vlivu genů HLA-DRB a DQA.

V obecné rovině by mě zajímalo, jestli je v současné době něco známo o vztazích mezi molekulami RNA, které hrají úlohu v regulacích imunitního systému (miRNA, lncRNA) a problematikou CVID. Recentní výsledky celogenomových DNA a RNA sekvenování nejen potvrzují komplexní mnohagenovou podstatu CVID, ale naznačují, že v mnoha případech se může jednat o individuálně specifickou etiologii (van Schouwenburg et al., Clin Immunol. 2015,160:301). Domnívá se autor, že je v této situaci možné dopídit se obecné podstaty vzniku těchto projevů a jaké vidí perspektivy personalizované medicíny v tomto případě?

Závěr. Celkově považuji habilitační spis pana doktora Tomáše Freibergera shrnující výsledky jeho práce za kvalitní odborný příspěvek v oblasti genetiky imunodeficiencí. Je z něho patrná dlouhodobá aktivita v této oblasti, zkušenost i orientace na klinické pacienty a možnosti praktických aplikací. Habilitační práce i s ní související vědecká aktivita autora tak podle mého názoru odpovídá nárokům kladeným na universitní docenty. Proto doporučuji práci k obhajobě a k dalšímu řízení ve smyslu příslušné legislativy.

V Brně dne 20. ledna 2016

Petr Hořín