

Posudek oponenta habilitační práce

Universita Karlova	3. lékařská fakulta
Obor řízení	Vnitřní lékařství
Uchazeč	<i>MUDr. Iva Hoffmanová, Ph.D.</i>
Pracoviště uchazeče	Universita Karlova, II. interní klinika 3. LF UK a FNKV v Praze
Habilitační práce (název)	<i>Celiakie</i>
Oponent	Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.
Pracoviště oponenta	II. interní klinika gastroenterologie a geriatrie LF UP a FN Olomouc

Text posudku

Rozsah práce a dokumentace

Habilitační práce, napsaná na 270 stranách, je k oponování předložená v podobě monografie, vydané nakladatelstvím Mladá fronta Praha a.s. v roce 2019 v edici Postgraduální medicína pod ISBN 978 – 80 -204 – 5414 – 0. Tomu odpovídá kvalita textu, grafická úprava včetně tabulek a obrázků, obálka a další náležitosti patřící k hodnotné monografii. Kniha byla před vydáním recenzovaná našimi nejpřednějšími odborníky v oboru, konkrétně prof. MUDr. Helenou Tláskalovou – Hogenovou, DrSc. a prof. MUDr. Jiřím Nevoralem, CSc. Odbornou konsultantkou Potravinářské komory České republiky je Mgr. Dana Gabrovská, Ph.D. a odpovědnou redaktorkou knihy Mgr. Daniela Kučmášová, Ph.D. Text celé knihy je psán kultivovaným jazykem a je třeba zvláště vyzvednout „lehkost pera“ s jakou se MUDr. Hoffmanová vypořádala s textem teoreticky náročných kapitol týkajících se zejména patogeneze celiakie a genetiky. Tabulek, které vhodně doplňují text je 22, obrázků, kvalitně provedených a převážně barevných 46. Odborný text celé monografie je rozdělen do 17 kapitol. Literární odkazy jsou uvedeny vždy za každou kapitolou a je jich úctyhodných 631. Toto číslo je ale zkresleno dublováním některých citací v různých kapitolách. Naši autoři jsou citováni ve 122

případech. Autorka tím prokazuje hluboký a systematický zájem o problematiku celiakie a rešeršní pečlivost. V českých zemích byla a je celiakii věnovaná velká pozornost v celém jejím spektru od teoretického výzkumu až po klinické poznatky. To vše autorka monografie zohledňuje mimo ostatní v kapitole o historii nemoci.

Aktuálnost tématu:

Již v roce 1969 prof. Frič a spolupracovníci vydávají ve SZN skvělou monografii Malabsorpční syndrom, která se stala fundamentem celé generaci našich lékařů o chorobách tenkého střeva (knihu MUDr. Hoffmanová opakovaně cituje). V předmluvě knihy prof. Frič uvádí „Choroby, které se manifestují malabsorpční symptomatologií, nejsou jistě chorobami masového výskytu, ale na druhé straně často není úroveň znalosti této problematiky v klinické praxi na žádoucí úrovni“. To byl jeden z hlavních důvodů tehdejšího vydání knihy. Píše dále, že by se nemělo hovořit o malabsorpčním syndromu a celiakii jako o vzácných chorobách. Od té doby se celiakie a zejména dieta a stravovací režim s ní související dostala do středu zájmu nejen medicíny, ale i do dalších oblastí třeba potravinářského průmyslu. Tento obrovský pokrok se prolíná celou knihou, například v kapitole 13 „Výzkum zaměřený na možnost využití pšenice v bezlepkové dietě“ MUDr. Hoffmanová cituje práci na které se participovali vědci z celého světa včetně badatelů z Centra strukturní a funkční genomiky rostlin Ústavu experimentální botaniky AV ČR, sídlící v Olomouci, a sice o rozluštění a uspořádání genetického kódu pšenice seté, který je pětkrát větší než genom člověka. Práce byla publikovaná v nejprestižnějším časopise Science v roce 2018. Ale i další poznatky v monografii uváděné znamenají, že kniha není jen o celiakii, nemoci jejíž klinická forma představuje jen pověstnou špičku ledovce, ale o celém komplexu otázek včetně významu lepku a stravovacích režimů v patogeneze řady chorob zdánlivě s trávicím systémem nesouvisejících. Vtom oponent vidí aktuálnost monografie potažmo habilitační práce. .

Cíle práce:

Hlavním cílem práce je podat současný a ucelený pohled na celiakii coby častou chorobu s pestrými gastrointestinálními a systémovými projevy z různých pohledů. Nejlépe vše vyjadřují názvy jednotlivých 17 kapitol. Definice a epidemiologie celiakie; Celiakie v historickém kontextu; Obiloviny obsahující gluten a jejich vztah k imunitně mediovaným

chorobám; Gluten a neglutenové proteiny obilného zrna; Genetika a vlivy zevního prostředí v patogeneze celiakie; Patogeneze celiakie; Symptomatologie a klinické formy celiakie; Extraintestinální projevy celiakie a s celiakií asociované choroby; Diagnostika celiakie; Cílený screening celiakie; Bezlepková dieta a bezlepkový režim; Oves v bezlepkové dietě; Výzkum zaměřený na možnost využití pšenice v bezlepkové dietě. Problematika enzymů; Experimentální terapeutické přístupy; Klinické sledování pacientů s celiakií; Komplikace celiakie; Syndrom neceliakální glutenové/pšeničné senzitivity.

Druhým cílem je prezentace vlastních výzkumných ev. edukačních časopiseckých prací, včetně s IF a jejich inkorporace do textů jednotlivých kapitol. Jde o následující práce: *Sánchez D, Štěpánová Honzová S, Hospodková M, Hoffmanová I, Hábová V, Halada OP, Tláskalová - Hogenová H, Tišková L. Occurrence of serum antibodies against wheat alpha-amylase inhibitor 0.9 in celiac disease. Physiol Res 2018; 67; 613-622.* Práce je citovaná ve 4. kapitole monografie „Gluten a neglutenové proteiny obilného zrna“. Autoři publikované práce prokázali u pacientů s aktivní celiakií signifikantně ($p \leq 0,001$) zvýšené hladiny protilátek třídy IgA a IgG proti pšeničnému inhibitoru alfa-amylázy 0.19. Signifikantní elevace zmíněných protilátek ve třídě IgA přetrvává u celiaků léčených bezlepkovou dietou a mohla by\ být spojena s nekompletní remisí onemocnění.

Brychtová I, Hoffmanová I, Dvořák M, Daňková P. Increased expression of TLR4 and TLR7 but not prolactin mRNA by peripheral blood monocytes in active celiac disease. Adv Clin Exp Med 2016; 25; 887-893. Hoffmanová I, Sánchez D, Hábová V, et al. Serological markers of enterocyte damage and apoptosis in patients with celiac disease, autoimmune diabetes mellitus and diabetes mellitus type 2. Physiol Res 2015; 64; 537-546. Obě práce jsou citovány v 5. kapitole monografie „Genetika a vlivy zevního prostředí v patogeneze celiakie“. Autoři našli u pacientů s aktivní celiakií zvýšenou expresi mRNA receptorů TLR-4 a TLR-7 v monocitech periferní krve (to je první práce) a u akutní celiakie pozorovali zvýšenou sérovou hladinu solubilního proteinu CD14, který je považován za marker aktivace vrozené imunity v odpovědi na rozpoznání a slizniční translokaci lipopolysacharidu (druhá práce). *Hoffmanová I, Sánchez D, Tučková L, Tláskalová-Hogenová H. Celiac disease and liver disorders: from putative pathogenesis to clinical implications. Nutrients 2018; 10.* *Hoffmanová I, Sánchez D, Džupa V. Bone and joint involvement in celiac disease, Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2015; 82; 308-312.* Práce jsou citovány v 8., resp. 15. kapitole „Extraintestinální projevy celiakie a s celiakií asociované choroby“ resp. „Klinické sledování pacientů s celiakií“. Kromě teoretických poznatků mají tyto práce praktický klinický význam.

V monografii jsou odkazy na další autorčiny hodnotné publikace časopisecké nebo kapitoly v monografiích, které ale mají charakter narrative revue a oponent je v posudku neuvádí.

Kvalita dosažených výsledků a jejich rozbor v porovnání se současným stavem znalostí:

Jde o velmi kvalitní monografii a habilitační práci na aktuální téma nejen gastroenterologie ale současné medicíny vůbec. To jak autorka téma uchopila a v knize prezentuje ukazuje na její teoretickou připravenost a bohaté klinické zkušenosti s celiakií a gastroenterologií obecně. Teoretickou zběhlost v problematice céliakie prokázala mimo ostatní původními vědeckými pracemi, které obohacují nejen naši medicínu. Klinickou zkušenost pak, jak napsala kapitoly 7 – 17. Oponenta mimo ostatní zaujala poslední 17. kapitola „Syndrom neceliakální glutenové/pšeničné senzitivity“ tím, jak se autorka s „novým“ tématem medicíny vypořádala. Ale všechny ostatní kapitoly mají vysokou edukační hodnotu a celá kniha určitě splní nároky i těch nejnáročnějších čtenářů tj. odborníků – specialistů ale i celé lékařské i nelékařské zdravotnické obce. Bylo správným rozhodnutím knihu napsat a navázat na naši tradici, která je ztělesněna monografií napsanou prof. Fryčem již před 50 lety. Lze věřit, že monografie MUDr. Hoffmanové, ukazující celiakii v inovované podobě, zohledňující nové poznatky nejen medicínského výzkumu, bude prospěšná pro všechny poskytovatele zdravotní péče a jejich klienty.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

Připomínky technické ani věcné nemám. Mám však na autorku dva dotazy, týkající se klinické oblasti

- a. V lékařských učebnicích se často uvádí, že megaloblastická anémie z deficitu vitamínu B12 je častou komplikací celiakie. Autorka habilitační práce však v kapitole 8 uvádí, že tento typ anémie se popisuje jako spíše vzácný. Jaké má s tím vlastní zkušenosti.
- b. Jak je to v praxi s dodržováním bezlepkové diety. Je vůbec v praxi možná například ultračistá bezlepková dieta. A opět, jaké má paní doktorka s tím vlastní zkušenosti.

Závěr:

Habilitační práce **MUDr. Iva Hoffmanová, Ph.D.** „Celiakie“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru vnitřní nemoci.

V Olomouci dne 26. 8. 2019

.....
podpis