

Oponentský posudek na disertační práci:

RNDr. Ondřej Souček: „Změny imunity indukované intraamniálním zánětem“

Disertační práce, kterou předkládá RNDr. Ondřej Souček, uzavírá své doktorské studium v oboru lékařská imunologie na Ústavu klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové, je po formální stránce dokonalá. Opírá se o osm publikací, které byly uveřejněny v prestižních časopisech The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine a Scientific Reports. Dr. Souček je u dvou z nich prvním autorem. Všechny publikace jsou uvedeny v kopii originálních verzí in extenso .

Prvních 67 stran disertace obsahuje úvod do problematiky, formulaci cílů práce, popis metodických přístupů a komentáře k jednotlivým publikacím. Jazykový styl je vytržebný, konkrétní údaje i všeobecné úvahy jsou podávány nezašifrovaně. Text je doplněn 268 citacemi literárních pramenů, z nichž autor vycházel a s nimiž své výsledky konfrontoval. Pečlivé dodržování bibliografických požadavků je příkladné.

Zvolené téma v nejširším pojetí je intraamniální zánět jako příčina předčasného ukončení gravidity, konkrétně zúžené a upřesněné na možnosti laboratorní detekce této patologické události v klinické praxi. Toto téma je medicínsky významné a stále aktuální. Autor, opíraje se o údaje ve světové literatuře, píše - „předčasný porod je v současné době nejzávažnější porodní komplikací v zemích hospodářsky rozvinutého světa“.

Je známo, že tenorem výzkumného zaměření hradecké imunologie je zánět. Ten se proto pochopitelně octnul v centru pozornosti celého autorského kolektivu: zánět ochranný a poškozující, zánět infekčního původu i aseptický, zánět s lokálními konsekvencemi, ale i s důsledky pro formování imunitního systému plodu, zánět laboratorně zjevný i prakticky nedetegovatelný.

Zvolené metody zpracování. Autor v odstavci „ Cíle práce“ vychází z přesvědčení, že „včasné a rychlé rozpoznání intraamniální infekce je významné pro posouzení míry rizika předčasného porodu a pro zvážení dalšího medicínského postupu“. Na základě literárních údajů i zkušeností výzkumného týmu, jehož byl součástí, konstatuje, že vyšetření periferní krve gravidních žen nebylo přínosné, že odběr amniové tekutiny jako biologického materiálu je vysoce riskantní a že zatím nevyužívané a neinvazivní je vyšetření cervikální tekutiny pacientek.

Zajímavý je výběr testovaných molekul, který byl učiněn na základě údajů v řadě dřívějších proteomových studií. Narazil jsem na práce, v nichž je uváděno, že v cirkulaci gravidních žen je přítomna také DNA v bezbuněčné formě, která bývá při komplikacích gravidity ve zvýšeném množství a která má výrazné imunoaktivační účinky. Uvažuje autor o využití i tohoto markeru a jeho zjišťování v cervikální tekutině?

Dr. Souček skromně udává, že se „podílel na dílčích činnostech na Ústavu klinické imunologie a alergologie“. Říká se sice, že imunologické metody jsou podobny nástrojům řemeslníků, které si může každý snadno osvojit, nicméně, z vlastní zkušenosti vím, že to zas tak bezproblémové není. Zajímalo by mne, jaké možnosti a perspektivy vidí autor v systémovém přístupu k výběru a k výsledkům dílčích laboratorních testů.

Výsledky. Konkrétní výsledky výzkumné práce autora jsou uveřejněny v osmi publikacích v renomovaných mezinárodních lékařských časopisech. Prošly již tak přísnou recenzí zahraničními odborníky. Dr. Souček jednotlivé publikace komentuje a aktualizuje.

Opakovaně je poukazováno na spolehlivost IL-6 v plodové vodě, cervikální tekutině i v pupečnickové krvi jako markeru intraamniálního zánětu. Je znám těsný vztah mezi IL-6 a CRP. Jak si vysvětlit „nevýznamnost“ CRP u vyšetřovaných pacientek?

Velmi zajímavá je práce, u níž je dr. Souček prvním autorem, o přítomnosti receptoru pro komplement, CR3, proteinu CD11b. Vnučuje se otázka o dalších složkách komplementového systému. Je známo, že při normální graviditě je destruktivní účinek komplementu na rozhraní matka-plod regulován inhibičními proteiny přítomnými na buňkách trofoblastu. Nelze uvažovat o dysregulaci tohoto fenoménu při intraamniálním zánětu? Mělo by význam zaměřit se např. na faktor Bb nebo C5a?

Další práce, která mne zvláště zaujala, se týká proteinu vázajícího Fc-fragment IgG (IgGFcBP). Vybavuje se mně konec šedesátých a sedmdesátá léta minulého století, kdy byly populární „cytofilní protilátky“. Týkaly se především buněk systému mononukleárních fagocytů. Dnes se tato problematika výrazně posunula a transformovala. Zajímalo by mě, zda byl IgGFcBP sledován též na leukocytech a zda je znám vztah mezi IgGFcBP a klasickými FcR (např. CD16, 32, 64). Za důležitou považuji úvahu o produkci IgGFcBP epitelovými buňkami endocervikálního kanálu a snad i amniálního epitelu.

O imunologické rozdílnosti kompartmentu amniálního a cervikálního svědčí i poslední práce o zánětlivém proteinu makrofágů 1alfa, kterého by bylo možno využít při diagnostice intraamniálních infekcí.

Splnění cílů výzkumné práce. Jak autor píše, potvrzení intraamniální infekce, dostupnost spolehlivého, citlivého a specifického markeru, je pro kliniku diagnostickou výzvou. Výsledky, které jsou v disertační práci uvedeny, nejsou a ani nemohou být v tomto směru jednoznačné, ale ukazují na velmi profesionální detailní analytický přístup a seriózní syntézu k tématu členy výzkumného kolektivu. Autor ukazuje, že lékařský imunolog má schopnost přemostit laboratorní a klinické břehy medicíny a že týmová spolupráce je nutná a oboustranně prospěšná. Zcela původní je zařazení proteinu vázajícího Fc-fragment IgG mezi nadějně biomarkery intraamniálních infekcí. Údaje i o ostatních vyšetřovaných znacích provázejících intraamniální zánět vybízejí k posouzení a praktickému využití komplexnosti jejich souvislostí při diagnostice, průběhu a prognóze u pacientek, jejichž těhotenství je ohroženo. Podle mého názoru disertační práce RNDr. O. Součka svůj cíl splnila.

Závěr:

Doporučuji disertační práci RNDr. O. Součka „Změny imunity indukované intraamniálním zánětem“ k obhajobě a po jejím úspěšném průběhu před komisí „Lékařská imunologie“ o udělení titulu Ph. D.

V Brně 19. 8. 2021

Prof. MUDr. Jindřich Lokaj, CSc.

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU v Brně