

Doc. MUDr. Mária Bucová, CSc.,

Imunologický ústav, Lekárska Fakulta UK, Špitálska 24, 813 72 Bratislava

Posudok na dizertačnú prácu

Autor: MUDr. Daniela Kantárová, PhD.

Názov: Diabetes mellitus 1. typu – prototyp autoimunitných chorôb

Habilitačná práca MUDr. Kantárovej je napísaná na 97 stranách, dokumentovaná veľkým počtom tabuliek (40) a 16 obrázkami. Je v nej 185 odkazov na literatúru.

Autorka sa vo svojej práci venuje *diabetes mellitus* prvého typu (T1 DM), ktorý patrí k orgánovo - špecifickým autoimunitným chorobám. Je typický najmä pre kaukazoidnú a černošskú populáciu, pričom najvyššia incidencia je vo Fínsku, Sardínii a vo Švédsku; v ázijských populáciách sa vyskytuje zriedka.

V prvej kapitole MUDr. Kantárová charakterizuje autoimunitné choroby, príčinu ich rozvoja, poukazuje na význam genetickej predispozície, environmentálnych ale aj endogénnych faktorov ako aj úlohy imunitného systému v procese rozvoja týchto chorôb. Venuje sa aj liečbe autoimunitných chorôb pomocou imunosupresívnych preparátov, monoklonovými protilátkami a inými biologickými preparátmi.

V druhej kapitole sa autorka venuje teoretickým poznatkom o *diabetes mellitus* T1, popisuje imunopatogézu choroby, spúšťacie faktory, modifikáciu vlastných antigénov, krížové reakcie, superantigény, vplyv vírusov, hormónov, úlohu vitamínu D a epigenetické mechanizmy. Poukazuje na rizikové a protektívne HLA haplotypy, opisuje klinický obraz a liečbu a zaujíma k nim vlastný postoj.

Tretia kapitola, ktorá tvorí jadro práce, sa venuje výsledkom výskumnej aktivity.

Autorka sa zamerala na vyšetovanie a nájdenie predisponujúcich HLA-aliel lokusov - DRB1,-DQA1, -DQB1, ale tiež aliel HLA-DPB1, o ktorých je v literatúre menej údajov a v rámci Slovenska absentujú informácie tak v rámci bežnej populácie ako aj u pacientov s *diabetes mellitus*. Cieľom jej práce bolo:

1. Zistiť výskyt HLA-DPB1 aliel u pacientov s DM 1. typu (T1 DM) a porovnať frekvenciu ich výskytu s výskytom v zdravej populácii
2. Určiť výskyt HLA-DRB1, DQB1 a DQA1 u pacientov a zdravej populácii a porovnať ich s celosvetovými údajmi
3. Analyzovať prítomnosť autoprottilátok typických pre DM 1. typu v čase stanovenia diagnózy a sledovať ich vzťah s prítomnosťou HLA - molekúl

Autorka má dobre definovaný súbor pacientov – charakterizuje ich vekové zloženie, vekové pásma, priemernú dĺžku trvania choroby, vek stanovenia diagnózy, tiež podľa mesiaca, v ktorom bola stanovená diagnóza (najčastejšie to bolo vo februári a v septembri).

Autorka zistila, že najčastejšie sa v súbore pacientov vyskytovali alely *HLA-DRB1*03*, z toho najviac *-DRB1*03:01* a *-DRB1*03:02* (32,9 % u DM) a *HLA-DRB1*04* (39,5 %), a to

najviac *HLA-DRB1*04:01*. Čo sa týka ďalších rizikových aliel, častejšie sa u pacientov vyskytovali alely *HLA-DQA1*03:01*, *-DQA1*05:01* a *DQB1*02:01*, **02:02*, **02:03* a **03:01* a v lokuse HLA-DP alela *HLA-DPB1*01:01*. Naopak, ako ochranné alely s vyšším výskytom u zdravých kontrol sa ukázali alely *HLA-DRB1*11:0x*, *-DRB1*15:0x*, ďalej *HLA-DQA1*02:01*, *-DQB1*03:02* a *HLA-DPB1*04:02* a *DPB1*17:01*.

V súbore diabetikov sledovala výskyt a pozitívitu viacerých autoprotilátok – autoprotilátku proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej (GADA65), tyrozínfosfatáze beta buniek pankreasu (IA-2A) a proti inzulínu (IAA). Autorka skorelovala výskyt autoprotilátok s vekom ako aj s prítomnosťou HLA-aliel. Praktická časť práce je napísaná precízne a je bohato dokumentovaná prehľadne spracovanými tabuľkami.

Záverom autorka v kapitole diskusia konfrontuje svoje výsledky s výsledkami ďalších autorov. Nájdené asociácie HLA-DR a HLA-DQ aliel s *diabetes mellitus* T1 potvrdzujú údaje platné pre kaukazoidnú populáciu. Určité rozdiely sa našli pri asociáciách s HLA-DP alelami. Čo sa týka autoprotilátok, ich výskyt zodpovedal literárnym údajom, i keď u menšieho percenta pacientov. Pokiaľ ide o asociáciu medzi jednotlivými špecifickými autoprotilátkami a predispozičnými HLA-alelami či haplotypmi, v literatúre sa udáva častejšia asociácia s autoprotilátkami GADA65 a haplotypom *HLA-DRB1*03/-DQB1*02:01* a asociácia s autoprotilátkami IA-2 a IAA a haplotypom *HLA-DRB1*04/-DQB1*03:02*, čo sa vo vyšetrovanom súbore nepotvrdilo, pravdepodobne pre malý počet pacientov s danými HLA-haplotypmi.

Záver habilitačnej práce zahrňuje zoznam literatúry – dohromady 185 citácií najmä z ostatného desaťročia. Pozitívne hodnotím, že okrem zahraničnej literatúry uvádza aj viaceré práce domácich a českých autorov.

Práca pôsobí uceleným prehľadným dojmom, je ľahko čitateľná. V práci sa vyskytli aj niektoré menšie nedostatky:

- preklepy,
- napriek tomu, že v texte sú názvy HLA aliel napísané správne, v tabuľkách je uvedené staršie názvoslovie
- v kapitole environmentálne faktory v patogenéze autoimunitných chorôb sú uvádzané aj endogénne faktory
- na strane 21 je nesprávne vysvetlený mechanizmus účinku mAb na imunitný systém

K samotnej práci nemám pripomienky, po obsahovej a formálnej stránke je napísaná dobre.

Na autorku mám nasledovné otázky:

1. Vysvetlite mechanizmus pôsobenia monoklonových protilátok na imunitný systém.
2. V ostatnom čase sa objavili práce o úlohe Th17 lymfocytov a IL-17 patogenéze T1DM. Mohli by ste opísať mechanizmus pôsobenia Th17/ IL-17 v T1DM?
3. Mohli by ste stručne vysvetliť význam črevného mikrobiómu v T1DM?
4. Nenašli ste vo Vašom súbore vyšší výskyt nejakých antivírusových protilátok, ktoré by naznačovali, že by spúšťacím faktorom autoimunitných procesov mohla byť nejaká vírusová infekcia?

5. Zaznamenali ste vo Vašom súbore vyšetrených pacientov asociáciu medzi počtom prítomných rôznych autoprotílátok a skorším začiatkom vývoja diabetu, resp. spájal sa výskyt niektorých z vyšetovaných autoprotílátok s ťažším priebehom choroby?

Záver.

MUDr. Daniela Kantárová, PhD. svojimi výsledkami prispela k objasneniu genetickej determinácie autoimunitného *diabetes mellitus* T1 a k poznaniu o výskyte autoprotílátok a ich vzťahu k alelám HLA-komplexu. Predložená habilitačná práca zodpovedá kritériám, ktoré sa kladú na adeptov o vedecko-pedagogický titul „docent“ a preto ju odporúčam prijať ako podklad na habilitačné konanie.

Bratislava, 15. 5. 2019

Doc. MUDr. Mária Bucová, CSc.
Imunologický ústav LFUK