

## OPONENTSKÝ POSUDEK NA HABILITAČNÍ PRÁCI

**MUDr. Daniela Kantárová, Ph.D.**

**I. Interní klinika JLF UK a UNM v Martine**

### **DIABETES MELLITUS 1. TYPU – PROTOTYP AUTOIMUNITNÝCH CHOROB**

Habilitační práce MUDr. Daniely Kantárové, Ph.D. je rozčleněna do dvou částí. První se zabývá všeobecnou charakteristikou patologické autoimunizace a speciálně autoimunitním diabetem (T1D) jako prototypem autoimunitních chorob. V druhé části jsou uvedeny výsledky vlastního výzkumu, který byl zaměřen na profil vybraných histokompatibilních antigenů a autoprotilátek u pacientů s T1D na Slovensku. Své výsledky konfrontuje s údaji v literatuře a v závěrečné kapitole předkládá své zkušenosti s přínosem skríningu genetického rizika a vyšetřování spektra autoprotilátek pro včasné odkrývání nemocných s autoimunitním diabetem a při volbě optimální léčby.

Formální úprava habilitačního spisu je příkladná. Spis má 97 stran, je ilustrován 41 přehlednými a nezašifrovanými tabulkami a 17 názornými, barevně tónovanými obrázky, jejichž seznam je uveden na samostatné stránce. Čtenář ocení zvláště uvedený přehled používaných zkratk. Mezi 185 jednotně psanými literárními odkazy, především na recentní původní i souhrnné zahraniční i domácí zdroje, o něž se autorka opírala a s nimiž konfrontovala vlastní výsledky, je i 15 článků autorky, které byly uveřejněny v zahraničních, slovenských i českých odborných časopisech.

V první části habilitačního spisu se autorka kriticky zamýšlí nad fenoménem autoimunity. Je třeba přiznat, že slova Milana Haška, jimiž uváděl svůj referát na prvním kongresu československých imunologů v roce 1976, „*Každá moderní teorie specifické imunity musí dávat odpověď nejenom na to, proč organismus reaguje proti cizím antigenům, ale i na to, proč nereaguje proti antigenům vlastním*“ jsou pro imunology výzvou stále. O trvající aktuálnosti imunologické tolerance svědčí nejen další a další publikace v renomovaných časopisech, ale i sdružení badatelů v této oblasti do „autoimmunity network“, v níž je evidováno více než 4000 lékařů a přírodovědců z celého světa. Autorka upírá pozornost především na genetickou podstatu rizika rozvoje nežádoucí autoimunizace, posuzujíc asociaci HLA-molekul s autoimunitními chorobami a molekulární podstatu prezentace peptidů antigenních epitopů. Nevyhýbá se ani úvaze o účasti environmentálních faktorů v patogenéze autoimunitních chorob, faktorům vnitřního prostředí organismu, především hormonům a dotýká se dnes velmi diskutovaného významu vitamínu D. Přichází tak s podílem epigenetiky pro nežádoucí změny genetického rizika. Domnívám se, že větší pozornost si zaslouží i zánět, konkrétně „autoinflamace“ (např. *Peckham D et al.: The burgeoning field of innate immune-mediated disease and autoinflammation. J Pathol 2017; 241: 123 – 139*) a mikrobiota resp. mikrobiom (např. *Taskalová-Hogenová H a spol:*

*Mikrobiota, imunita a imunologicky mediované choroby, Vnitřní Léč 2019; 65(2): 98-107).*  
Kapitola je logicky uzavřena přehledem současných možností léčby autoimunitních chorob.

Hlavním zájmem dr. Kantárové je autoimunitní diabetes mellitus. Svůj zájem odůvodňuje tím, že jeho incidence narůstá a tato choroba se stává nejen zdravotnickým, ale i ekonomickým problémem, nehledě na kvalitu života pacientů, kteří jsou na pravidelné suplementaci insulinu. Choroba je definována a klasifikována, jsou uvedeny epidemiologické údaje vč. aktuální situace na Slovensku, význam věkového faktoru, sexuálního dimorfismu, sezónní variability a rodinné predispozice. Detailně je pojednáno o genetické determinaci a to jak na úrovni organismu, tak na úrovni molekulární – rizikových (HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQ2, HLA-DQ8) i protekčních (HLA-DR2 a HLA-DQ6) znaků. Zsvěceně jsou uvedeny způsoby autoreaktivity T-lymfocytů a přehlednuto spektrum autoprotilátek, tvořených lymfocyty B.

Autorka se opakovaně vrací k otázce indukce autoreaktivity; největší pozornost věnuje virovým agens. Identifikace epitopů, které jsou poznávány diabetogenními lymfocyty T, způsobujícími selektivní destrukci beta buněk pankreatu, je zatím zaměřena na peptidy, které jsou součástí nativních proteinů beta- buněk. Nově se ukazuje, že terčem mohou být i peptidy nefunkčních proteinů ze stresovaných beta-buněk. Nabízí se úvaha o souvislostech autoimunitní a nádorové patologie. V tomto kontextu je upozorňováno na manifestaci diabetu I. typu u onkologických pacientů po imunoterapii. Zajímalo by mne, zda se autorka s touto souvislostí ve své praxi setkala. Za prakticky velmi užitečné považuji údaje o nutričních aspektech, vitaminu D a především otázkách vakcinace pacientů s autoimunitním diabetem.

Při léčbě autoimunitního diabetu je na prvním místě substituce, slibně se rozvíjejí imunomodulační postupy a transplantace. V současné době jsou četné výzkumné projekty, věnující se významu mikrobiomu na chorobné stavy, vč. autoimunitních a konkrétně T1D. Moje otázka na autorku by byla, jaký má názor na zařazení probiotik, případně diety modifikující mikrobiotu střeva, např. bezlepkové diety, do komplexní léčby pacientů s autoimunitním diabetem.

Vlastní výzkum dr. Kantárové je shrnut v druhé části jejího habilitačního spisu. Výsledky byly uveřejněny v 15 publikacích, uveřejněných v našich i zahraničních časopisech a prošly tak přísným recenzním řízením. Ve vyšetřovaném souboru bylo 89 pacientů s T1D a 53 dobrovolných dárců. Pečlivá analýza asociací diabetu s HLA-komplexem – a zde bych zdůraznil zařazení i dosud opomíjených HLA-DP1 alel – a vyšetření všech pacientů na přítomnost spektra autoprotilátek (GADA, IAA, IA-2A) má velký praktický preventivní i terapeutický význam. Výsledky pečlivé analýzy dat od pacientů jsou ilustrovány přehlednými a názornými tabulkami a grafy. V diskusi autorka svá zjištění a názory konfrontuje s údaji jiných výzkumných skupin. Je pochopitelné, že komplexnost imunopatogenéze autoimunitního diabetu i navzdory soustředěné, laboratorně i klinicky rozsáhlé a náročné práci autorky, nedovoluje jednoduchou výpověď.

Habilitační práce MUDr. D. Kantárové, Ph.D. je podle mého soudu dokladem její schopnosti translace vědeckých poznatků do klinické praxe a příkladné snahy o propojení praktického lékařství s teoretickou biomedicínou. Její závěrečný vzkaz, že destrukce beta-

buněk pankreatu nemusí být ireversibilní, ale že adekvátní, cílenou a rychlou léčbou je možné tento proces zastavit, snad i zvrátit a že je nanejvýš potřebné zlepšit aktivní vyhledávání potenciálních pacientů zjištěním predispozičních alel a typických diabetických protilátek, je cenný a užitečný.

**Závěr:**

Doporučuji Vědecké radě Jesseniovy Lékařské Fakulty v Martině Univerzity Komenského v Bratislavě přijmout habilitační práci MUDr. Daniely Kantárové, Ph.D. v předložené formě a po její obhajobě jí udělit vědecko-pedagogický titul

**docentka pro obor „vnitorné choroby“ .**

V Brně 6. 5. 2019

*Prof. MUDr. Jindřich Lokaj, CSc.*

*Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU v Brně*