

Posudek habilitační práce MUDr. Tomáše Dallose, PhD:

Poškodenie chronickým zápalom – patofyziológia a klinické dosledky.

Charakteristika práce

Práce je rozdělena do dvou hlavních částí. V první nás autor systematicky provádí jednotlivými oblastmi, ve kterých se vědeckovýzkumně angažoval. Ve druhé části pak předkládá plný text publikovaných prací, na které v první části odkazuje.

První část práce má 53 stran originálního textu a 159 citací, z toho 16 vlastních prací autora. V osmi z nich je MUDr. Dallos hlavním autorem a v 8 spoluautorem. Ve 13 případech se jedná o impaktovaná mezinárodní periodika včetně 5 publikací v periodiku s IF nad 8. Práce je doplněna vyčerpávajícím seznamem a vysvětlením používaných zkratk a akronymů.

V úvodu práce nás autor stručně seznamuje s principy tří hlavních skupin příčin chronického zánětu: autoimunních, autoinflamatorních a „mikroskopických“. V teoretické části se dále podrobněji zabývá nejdříve genetickými a poté patofyziologickými aspekty těchto onemocnění. V praktické části pak shrnuje vlastní zkušenosti s vybranými onemocněními.

1. Teoretická část

Zvláštní pozornost autor věnuje genetické dispozici k vícečetným autoimunním onemocněním jako příkladu polygenního typu dědičnosti. Dále se soustředí na roli polymorfizmů kostimulační molekuly CTLA4 jako potenciální příčiny rozvoje některých orgánově-specifických autoimunních onemocnění, jako např. juvenilního diabetu nebo Hashimotovy tyreoiditidy. Další zmiňovanou molekulou, jejíž polymorfizmy by mohly hrát roli v etiopatogeneze onemocnění jako je systémový lupus erythematosus (SLE) nebo revmatoidní artritida (RA), je molekula B-lymfocyty aktivujícího faktoru (BAFF). Následující kapitola velmi stručně uvádí genetické mechanismy některých autoinflamatorních onemocnění se zaměřením na inflamazomopatie. Poslední kapitola teoretické části věnovaná genetickým aspektům se zabývá metabolickými artropatiemi, zejména hereditární hemochromatózou.

Patofyziologická část je podobně jako část genetická členěna do tří hlavních kapitol podle základních mechanismů zánětlivého poškození: Autoimunní, autoinflamatorní a při hereditární hemochromatóze. V první podkapitole se autor podrobně věnuje chronické synovitidě při RA, kde zkoumal úlohu B-buněk a plazmocytů i multipotentních mezenchymových buněk a jejich interakcí v rozvoji a udržení chronického zánětu a invaze zánětlivé tkáně do chrupavčitých a kostních struktur kloubu. Druhým představitelem autoimunních onemocnění je systémová vaskulitida typu eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou (EGPA), kde autor studoval možný význam chemokinu CCL17/TARC jako biomarkeru aktivity tohoto onemocnění.

V podkapitole věnované patofyziologickým mechanismům autoinflamatorních onemocnění se autor omezil na stručný popis role inflamazomu ve vztahu k blokádě interleukinu-1 jako vysoce účinné léčby této skupiny onemocnění a úlohu některých biomarkerů v jejich diagnostice a monitoraci, konkrétně sérového amyloidu A (SAA) a imunoglobulinu D (IgD).

Naopak v závěrečné podkapitole této části věnované patofyziologii hereditární hemochromatózy podrobně rozebírá možné mechanismy, kterými depozice hemosiderinu v synoviální tkáni může vyvolat chronický zánět, který se podílí na klinickém obraze artropatie.

2. Praktická část

Z autoimunních onemocnění se autor věnuje dvěma dětským revmatickým chorobám: juvenilním zánětlivým myopatiím a juvenilní idiopatické artritidě (JIA). Shrnuje zkušenosti vlastního pracoviště a vyzdvihuje některá pomocná vyšetření v diferenciální diagnostice juvenilní dermatomyozitidy, jako např. kapilaroskopii nehtového lůžka. V kapitole věnované JIA autor demonstruje široký záběr tematiky od klinické charakteristiky shrnuté v edukačních textech přes diferenciální diagnostiku vůči jiným artropatiím až po systematické hodnocení onemocnění mezinárodně standardizovanými nástroji či významný podíl na přípravě národních doporučení pro chronickou uveitidu jako komplikaci JIA. V autoinflamatorní kapitole jsou shrnuty první slovenské zkušenosti s familiární středomořskou horečkou. Klinická část věnovaná hemochromatóze se zabývá zejména charakteristikami kloubního postižení a jeho systematického radiologického hodnocení i celkovou prognózou této vrozené choroby.

Hodnocení práce

MUDr. Dallosovi se podařilo zajímavým způsobem prezentovat svou dlouholetou vědeckou i klinickou činnost v oblasti imunopatologických stavů, zejména revmatických a autoinflamatorních onemocnění. Práce je systematicky a logicky uspořádaná, v jednotlivých kapitolách se po nezbytném obecném úvodu věnuje začlenění vlastních aktivit v daných oblastech do kontextu dané problematiky. Uvedené práce věnované translačnímu i klinickému výzkumu jsou vysoce kvalitní, pro což svědčí jejich uveřejnění ve vysoce impaktovaných periodických. Mezi klinickými pracemi jsou i prakticky významné publikace plnící roli vzdělávacích materiálů. Členění práce do teoretické a praktické části má logické opodstatnění, i když některé úseky uvedené v teoretické části by se lépe hodily do části praktické, např. kapitoly 4.2.2 a 4.2.3 (syndrom PFAPA a deficit mevalonátkinázy), které se vlastními patofyziologickými mechanismy těchto onemocnění příliš nezabývají. K práci nemám žádné zásadní připomínky, zaznamenala jsem pouze několik drobných formálních nedostatků, jako je chybění plného znění názvů při prvním použití zkratky, které by čtenář ocenil i přes připojený seznam použitých zkratek. Dále postrádám uvedení zdrojů u některých ilustrací (např. obr. 2, 3, 7, 11, 18, 25).

Celkově práci hodnotím jako vysoce kvalitní a na jejím základě doporučuji, aby MUDr. Tomáši Dallosovi, PhD. byl udělen vědecko pedagogický titul docenta pediatrie.