

Oponentský posudek na habilitační práci.

MUDr. Richard Imrich, DrSc.:

Autonomní nervový systém a autoimunita

Habilitační práce MUDr. Richarda Imricha, DrSc., vychází z jeho šestnácti publikací, které byly uveřejněny v letech 2005-2015 v renomovaných světových lékařských časopisech s vysokým faktorem impaktu a které byly připravovány na pracovištích domácích (Ústav experimentální endokrinologie SAV, Bratislava, Národní ústav revmatických chorob, Piešťany) i zahraničních (National Institute of Health, Bethesda, MD, USA). U osmi článků je dr. Imrich prvním autorem, u čtyř je uveden jako koordinátor na místě posledním. Publikace musely projít přísnými recenzními řízeními; jejich ohlas je dokumentován citacemi, evidovanými v biomedicínských databázích.

V úvodní třiceti osmi stránkové části habilitačního spisu jsou závěry autorových publikací diskutovány z aktuálního pohledu a konfrontovány s údaji ve světové literatuře. V seznamu použité literatury (58 citací) je pouze 6 zcela recentních (2014 – 2016). Přehled použitých metod klinických i laboratorních je impresivní. Formální úprava habilitačního spisu je příkladná.

Velmi oceňuji, že dr. Imrich přistupuje k imunologii primárně jako fyziolog, s vědomím toho, že imunitní systém je sice autonomní a že si sám reguluje svou činnost, nicméně že je včleněn do fyziologického řádu organismu a citlivě vnímá podněty z jeho metabolické, hormonální a nervové aktivity. V této rozsáhlé problematice si vyseletoval oblast neuroimunologie, z ní autonomní nervový systém a i pro imunology stále poněkud mysteriózní autoimunitní choroby.

Autor vymezuje pojem „autonomního nervového systému“, do nějž zahrnuje „sympatkový noradrenergický a cholinergický systém“, „parasympatkový cholinergický nervový systém a adrenomedulární hormonální systém“; zvláště uvádí „enterický nervový systém“. Samostatnou kapitolku věnuje mimořádně důležité problematice zánětu, v níž zdůrazňuje obecné vztahy mezi zánětlivou reaktivitou a dysfunkcí autonomního nervového systému. Je to nanejvýš potřebné, poněvadž v centru jeho studií jsou autoimunitní choroby (revmatoidní artritida, systémová skleróza, Sjögrenův syndrom a Parkinsonova choroba).

V této souvislosti bych požádal kandidáta na venia docendi o jeho pojetí „zánětlivého reflexu“, jehož eferentní část představuje tzv. cholinergní protizánětlivá dráha. Lze již považovat za jednoznačně prokázané, že to jsou T-lymfocyty ve slezině, které, pod vlivem n.

vagus, produkují acetylcholin inhibující produkci cytokinů mononukleárními fagocyty? Jaká je perspektiva modifikace zánětlivých pochodů farmakologickým působením na receptory fagocytů pro acetylcholin? Autor se krátce zmiňuje o možnosti ovlivnit n. vagus implantovaným stimulátorem a dosáhnout tak potlačení tvorby prozánětlivých cytokinů, především TNF. V literatuře se vynořil termín „elektroceutika“ pro označení bioelektronických zařízení, která modulují nervovou aktivitu; hovoří se o tom, že výsledky experimentálních studií zabývajících se vztahy mezi nervovým a imunitním systémem by mohly znamenat začátek revoluce v léčbě zánětlivých chorob, nahradit zatím běžnou klinickou praxi s farmakou a biologikou, jež mají řadu nežádoucích vedlejších účinků. Ostatně první klinické aplikace se týkají nejen autorem zmiňované revmatoidní artritidy, ale i Crohnovy choroby a dokonce septického šoku. Se vzpomínkami na minulost se nabízí otázka, jak současná patofyziologie hodnotí terapeutické perspektivy vagotomie.


Inspirování jsou prioritní výsledky autora jeho pracovní skupiny o dysregulaci adrenomedulárního hormonálního systému při chronickém zánětu, konkrétně u pacientů s revmatoidní artritidou a systémovou sklerózou. Prioritní popis snížené tvorby adrenalinu a noradrenalinu při hypoglykémii u těchto pacientů vede k otázce, zda dysfunkce autonomního nervového systému a osy hypothalamus – hypofýza - nadledvina patří k autoimunitní diathese nebo se vyvíjí až při chorobném procesu. Další výzkum mohou nasměrovat výsledky autora a jeho spolupracovníků, např. v práci o autoimunitní gangliopatii, tj. vlivu autoprotilátek proti strukturám autonomního nervového systému na jeho dysfunkci.

V souboru autorových prací jsou tři zaměřené na Parkinsonovu chorobu. I když se účast imunitního systému v patogenéze Parkinsonovy choroby předpokládá velmi dlouho, teprve výzkumy posledních let přinášejí jasné důkazy, např. že T-lymfocyty pacientů reagují na peptidy alfa-synukleinu, které jsou součástí dopaminových neuronů jejichž úbytek v substantia nigra je u této choroby typickým nálezem. V starších pokusech in vitro bylo popisováno, že dopamin inhibuje metabolickou aktivitu fagocytů. Lze předpokládat, že lokální deficit dopaminu u parkinsoniků by mohl přispívat k prozánětlivé aktivitě mikroglie?

Objasňování komunikace mezi imunitním a nervovým systémem je vzrušující oblastí výzkumu. Habilitační práce dr. Imricha je toho dokladem. Výsledky jeho analýzy dysfunkce neuroendokrinního systému u běžných autoimunitních chorob jsou nejen přínosem gnoseologickým, ale mají význam i pro praktickou medicínu. Doporučuji Vědecké radě Lékařské fakulty University Komenského tuto práci přijat a po její veřejné obhajobě udělit dr. Richardu Imrichovi, DrSc. vědecko-pedagogický titul

docent pro obor normální a patologická fyziologie.

V Brně 25. 6. 2017


Prof. MUDr. Jindřich Lokaj, CSc.
Ústav klinické imunologie a alergologie
Lékařská fakulta MU Brno