



I. DETSKÁ KLINIKA LF UK A DFNSP

LIMBOVÁ 1, 833 40 BRATISLAVA
☎: +421259371 209, ☎ +021259371852
PREDNOSTA: PROF. MUDR. Ľudmila Podracká, CSc



Posudok oponenta habilitačnej práce

Masarykova Univerzita, Brno

Fakulta	Lékařská fakulta
Habilitačný odbor	Lékařská imunologie
Uchádzač	MUDr. Tomáš Freiburger, PhD
Pracovisko	Genetická laboratoř CKTCH, ÚKIA FN u sv. Anny a LFMU
Dizertačná práca	Genetické faktory modifikující průběh primárních poruch tvorby protilátek

Oponent: doc. MUDr. Peter Čižnár, CSc

Pracovisko oponenta: 1.detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave

MUDr. Tomáš Freiburger, PhD predložil habilitačnú prácu, ktorá sa zameriava na problematiku primárnych imunodeficiencií s prevahou porúch tvorby protilátok a to z pohľadu genetických faktorov ovplyvňujúcich fenotyp ochorenia. Spis je logicky štrukturovaný, má 105 strán a obsahuje 6 pôvodných prác autora. Tieto práce dokumentujú konzistentný a originálny prínos autora do problematiky. Aktuálnosť a vedeckú úroveň habilitačného spisu dokumentuje viac ako 150 odkazov, prevažne recentných vedeckých prác.

Vzťah medzi genotypom a fenotypom v prípade monogénových ochorení akými sú primárne imunodeficiencie býva často komplikovaný. Identická mutácia môže viesť k značne odlišnému klinickému obrazu z hľadiska charakteru symptómov a veku rozvoja príznakov, naopak veľmi podobný fenotyp môže byť podmienený mutáciami v rôznych, často vzdialených lokusoch genómu. Hľadanie korelácie medzi typom mutácie a fenotypom PID bolo častým cieľom vedeckých prác v posledných rokoch. Väčšina prác takýto vzťah nedokázala. Význam ďalších genetických faktorov a faktorov prostredia, ktoré modifikujú fenotyp monogénových chorôb je preto podstatne väčší ako sa predpokladalo. S rozšírením molekulárno genetickej diagnostiky, najmä rozvojom novej generácie sekvenovania sa táto otázka stala ešte naliehavejšou. Správna interpretácia nálezu mutácie/variantu z hľadiska kauzality je zásadná. Na základe týchto poznatkov sa stanovuje prognóza a zvažuje liečba. Dá

sa predpokladat', že s príchodom nových farmák schopných modifikovať gény, sa záujem o tieto poznatky bude v blízkej dobe ďalej zvyšovať.

Z publikovaných prác autora vysoko hodnotím najmä jeho prínos pre poznanie úlohy mutácií/variantov génu TACI (TNFRSF13B) ako faktora prevažne modifikujúceho priebeh bežnej variabilnej imunodeficiencie (CVID) a prácu, ktorá poukázala na významnú úlohu neonatálneho Fc receptora (FcRn) na rozsah plúcneho postihnutia u pacientov s CVID. V oboch prípadoch sa potvrdil predpoklad, že gény malého účinku modifikujú priebeh komplexných chorôb akými sú CVID a IgAD. Súčasne práca poukázala na významné rozdiely vo výskyte mutácií / variantov v lokálnych populáciách. Komplexnosť genetických vzťahov tak podčiarkuje význam často opomínaného individualizovaného prístupu.

Po formálnej stránke práca spĺňa všetky náležitosti habilitačného spisu.

Autor habilitačnej práce je uznávaným odborníkom v oblasti diagnostiky genetických porúch imunity s bohatými skúsenosťami v odbore a medzinárodnou reputáciou. Predloženou prácou autor preukázal schopnosť riešiť komplexné vedecké otázky v rámci medzinárodnej spolupráce a prispel k rozšíreniu teoretickej a metodologickej základne v oblasti genetickej diagnostiky primárnych imunodeficiencií.

Záverom by som chcel vysoko oceniť jeho rešpekt pre etické princípy pri interpretácii a využití výsledkov genetických vyšetrení.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:

Otázka 1: V prípade kazuistiky s koincenciou Klinefelterovho syndrómu a defektu v géne pre Btk mal klinický fenotyp miernejší resp. oneskorený priebeh s nástupom príznakov v 6. roku života, a u pacienta bolo prítomné malé množstvo IgG a IgM. Mal duplicitný genetický materiál vplyv na expresiu Btk na monocytoch resp. trombocytoch, prípadne bol proteín hodnotený gelovou elektroforézou?

Otázka 2: Mali ste možnosť skúmať u zdravých príbuzných pacientov s patologickými mutáciami TACI génu vzťah k odpovedi na T-nondependetnú tvorbu protilátok akými sú anti-pneumokokové protilátky?

Záver: habilitačná práca MUDr. Tomáša Freibergera, PhD „Genetické faktory modifikujúci prúbeh primárných poruch tvorby protilátok“ splňuje požiadavky štandardne kladené na habilitačnú prácu v odbore Lekárska imunológia.

V Bratislave 15.12.2015

doc. MUDr. Peter Čižnár, CSc