

OPONENTSKÝ POSUDEK NA DISERTAČNÍ PRÁCI MUDr. JAROSLAVY BRAUNOVÉ

Téma práce: „Monitorování specifické alergenové terapie pomocí rakombinantních alergenů u pacientů v první fázi léčby alergenem“

Předložená disertační práce má 96 stran textu, včetně 8 tabulek a 9 obrázků, které jsou součástí textu, a seznamu použité literatury čítajícího 203 citovaných, většinou recentních prací.

Práce je členěna do tří základních oddílů. V prvním oddíle jsou autorkou disertační práce formulovány základní cíle práce. Následuje stručný úvod nastiňující řešenou problematiku práce. Třetí a nejobsáhlejší oddíl je pak přehledně členěn do 7 kapitol, kterými jsou přehled současného stavu problematiky, metodika, výsledky, diskuse, abstrakt, summary a přehled použité literatury.

Přehled současného stavu problematiky, ve kterém autorka přehledným a vyčerpávajícím způsobem shrnuje v literatuře dostupné zkušenosti s použitím specifické alergenové imunoterapie a teoretické předpoklady tohoto léčení, tvoří nejrozsáhlejší část celé práce. V kapitole „Metodika“ autorka přehledně popisuje metody výběru pacientů a sledovaných klinických a laboratorních parametrů léčby a podrobný popis postupu jejich stanovení. V kapitole „Výsledky“ autorka uvádí formou přehledných tabulek a grafů získaná klinická a laboratorní data, která jsou v následující kapitole diskutována jak s ohledem na známá data publikována v literatuře tak na vlastní klinické zkušenosti.

Použité formální členění práce a obsahovou náplň jednotlivých kapitol považuji za odpovídající požadavkům kladeným na disertační práci.

Specifická alergenová terapie představuje dnes rutinně používanou metodu léčby pylových alergií, čemuž odpovídá také příslušný zájem výrobců příslušných vakcín. V důsledku toho se na trhu objevuje celá řada přípravků, které se často odlišují použitou metodou pro stanovení jejich antigenní aktivity. Autorka se v předložené disertační práci pokusila o zhodnocení klinické účinnosti, podložené také sledováním vývoje hladin IgG4 a specifických IgE protilátek, dvou komerčně dostupných vakcín, z nichž jedna obsahuje nestandardizovaný a druhá standardizovaný extrakt směsi travních pylů. Získané výsledky zcela jednoznačným způsobem ukazují rozdílnost obou použitých vakcín v klinickém dopadu, který je podložen odlišnou IgG4 protilátkovou odpovědí. Prezentované výsledky, které odpovídají na všechny

vytčené cíle, považuji za mimořádně přínosné pro stávající klinickou praxi. Ukazují totiž, jak významná pro klinickou odpověď léčby je standardizace použité vakcíny.

Metodické postupy, kterými byla prezentovaná data získána, jsou podle mého názoru odpovídající stanoveným cílům. Rovněž metody statistického zpracování získaných dat jsou pro posouzení jejich významu dostačující.

K předložené práci mám následující dotazy:

1. V kapitole diskuse, jsou na straně 71 diskutovány získané výsledky s Th2/Th1 paradigmatickým a mimo jiné jsou zde citovány literární důkazy (Rak et al. 2001 a Wilson et al. 2001) o poklesu eozinofilie, které toto paradigma podporují. Rád bych se na tomto místě autorky zeptal, zda u svých pacientů tento trend rovněž zaznamenala.
2. V teoretické části předložené práce jsou zmíněny také práce, které sledují vývoj odpovědi pacientů na specifickou alergenovou imunoterapii po dobu až 12 let (např. Eng et al. 2006). Taková klinická sledování pokládám velmi významná pro posouzení klinického významu používané léčby, zejména ve vztahu k její účinnosti a bezpečnosti. Rád bych se proto autorky dotázal, zda probíhá u vakcinované skupiny pacientů takové sledování i nadále.
3. Specifická alergenová terapie patří i k silně diskutované metodě léčby na poli obecných teoretických poznatků. Do jaké míry umožňuje vybavenost školícího pracoviště rozšíření sledovaných laboratorních parametrů, např. o stanovení subtypů T-lymfocytů, stanovení cytokinové odpovědi apod.? Zvažuje autorka o pokračování své práce do této oblasti?

K předložené práci mám jedinou negativní výtku, kterou představují občas se vyskytující překlepy, zdvojení předložek a některé jazykové neobratnosti. Do jisté míry tyto chyby snižují celkovou výbornou úroveň předložené práce. Jde však o nedostatky veskrze formálního charakteru, které žádným způsobem nesnižují obsahovou stránku předložené práce a její přínos. Budiž však tato výtku pro autorku ponaučením, aby se ve svých dalších pracích těmto zbytečným chybám vyhnula.

Závěrečné hodnocení oponenta:

Předložená disertační práce po formální i obsahové stránce splňuje všechny požadavky kladené na takovýto typ prací. Autorka v ní prokázala schopnost metodologicky zvládnout zvolené cíle a diskutovat získané výsledky. Proto tuto práci **doporučuji k obhajobě** a v případě úspěšné obhajoby doporučuji udělení akademického titulu doktor.

V Olomouci 6. 4. 2011

RNDr. Jiří Holinka, Ph.D.

Posudek oponenta disertační práce MUDr. Jaroslavy Braunové

Téma: Monitorování specifické alergenové terapie pomocí rekombinantních alergenů u pacientů v první fázi léčby alergenem

Autorka předložila disertační práci o 72 stranách psaného textu, 9 tabulek a 10 obrázků. V textu odkazuje na uvedenou literaturu, která v souhrnu představuje přes 200 prací většinou recentních. Vlastní text práce je rozčleněn do 5 kapitol. Úvodní přehledová kapitola poctivě popisuje imunologické mechanismy a některé souvislosti alergenové imunoterapie, což objemem představuje polovinu předkládané práce. Dále navazují kapitoly věnované vlastní původní práci rozdělené na metodiku, výsledky, diskusi a abstrakt.

Domnívám se, že význam této práce pro obor AKI je nezpochybnitelný vybraným tématem i získanými výsledky. Alergenová imunoterapie je stěžejní výlučně alergologickou léčebnou metodou. Výsledky byť cestou jednoduchého srovnání dvou alergenových injekčních směsí jsou pozoruhodným příspěvkem objektivizujícím dosavadní léčebné zkušenosti v dané oblasti. Pro přípravu rekombinantních alergenů byla použita originální molekulárně biologická metoda využívající plazmidové technologie vypracována mateřským ústavem imunologie LF UP v Olomouci v r 2004. Deklarované cíle práce byly splněny. Přínos je možno spatřovat i v důrazu na standardizaci alergenů, protože ty nestandardizované dle výsledků autorčiny práce mají zjevně méně účinný léčebný dopad.

Použité grafy i tabulky jsou dostatečně srozumitelné a přehledné a dobře ilustrují zamýšlený předmět zkoumání. Autorka v diskusi nezastírá některé relativizující skutečnosti např. ne zcela totožné složení srovnávaných vakcín. Připouští tento fakt jako jednu z možných příčin zjištěných rozdílů v IgG4 protilátkové odpovědi. Postup řešení i metodika jsou akceptovatelné.

Práce je přehledná nemá zásadní nedostatky v uspořádání kapitol a členění textu. Jedinou formální nikoli obsahovou výhradou je občasný výskyt chyb v psaném textu. Ten byl dán jistě faktorem časové tísně, ale nechť je pro autorku ponaučením do budoucna, protože u jinak výborné práce tento aspekt vždy zbytečně sníží celkové vyznění. Tato výtky však nic nemění na skutečnosti, že práce je poctivá, kvalitní a přínosná.

Závěr:

Ve své vědecké činnosti autorka získala unikátní metodou významné původní výsledky, aktuálně přínosné pro obor AKI, a to s dopadem pro léčebnou praxi. Disertační prací prokázala i schopnost výsledky své práce jasně formulovat. Udělení vědeckého titulu PhD. proto MUDr. Jaroslavě Braunové plně doporučuji.

31.3.2011

doc.MUDr.Petr Čáp,PhD.
Centrum alergologie a klinické imu
Nemocnice Na Homolce, Praha