

Mucosal immunity in upper respiratory tract diseases and autoimmunity diseases

Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Petry Fundové

Slizniční imunitní systém představuje hlavní složku imunitního systému, která tvoří důležité rozhraní mezi vnějším a vnitřním prostředím. Hraje významnou úlohu nejen v místních interakcích na sliznicích, ale i v odhalování patogenetických mechanismů a nových možností prevence závažných onemocnění. Proto má disertační práce MUDr. Petry Fundové velký význam.

V úvodní části autorka přehledně charakterizuje složky slizničního imunitního systému, jeho indukční a efektorová místa, tkáně asociované s nosní lymfoidní tkání, zastoupení mikrobů. Z histologických nálezů vyplývá, že nosní polypy jsou charakterizovány masivním tkáňovým edémem se značnou akumulací eozinofilů, neutrofilů, žírných a plasmatických buněk. Z historických pramenů vyplývá, že nosní polypóza není onemocněním moderního věku, ale byla popsána již v době okolo roku 2475 před Kristem. Prevalence onemocnění se ve světě liší. Zvýšený výskyt nosních polypů byl popsán u pacientů s astmatem a závažným onemocněním cystickou fibrozou. Různými autory byla popsána zvýšená tvorba cytokinů a chemokinů, které ovlivňují migraci, přežívání a aktivaci buněk zánětlivého infiltrátu.

V první části klinicky orientované disertační práce autorka studovala slizniční imunitní systém horního respiračního traktu postižený recidivující nosní polypózou. Recidivující nosní polypóza je charakterizovaná chronickým zánětlivým procesem s nejasnou etiologií. Pro studium patogeneze nosní polypózy neexistuje experimentální model, práce je proto zaměřena na studium patogenetických mechanismů biotického materiálu.

V práci publikované ve Folia Microbiologica autorů Fundová a spol. nazvané „Increased expression of chemokine receptors CCR1 and CCR3 in nasal polyps : molecular basis for recruitment of granulocyte infiltrate“ dokumentovala zvýšenou expresi chemokinových receptorů CCR1 a CCR3 v nosních polypech v porovnání s nosní sliznicí. **Publikovaná data prokazují molekulární základ pro zvýšenou migraci a akumulaci eozinofilů a neutrofilů a mohou být v budoucnosti možným cílem lokální terapie.**

V další práci nazvané „Expression of IGF-1R and iNOS in nasal polyps, epithelial cell homeostasis and innate immune mechanisms in pathogenesis of nasal polyps Fundová a spol. 2008 publikované ve Folia Microbiologica, prokázali autoři zvýšený počet insulin-like growth factor receptor (IGF-1R) a iNos-pozitivních buněk nosních polypů na rozdíl od nosní sliznice. **Jedná se o původní práci, prezentující nová, původní data o IGF-1R. Dále upřesňují a rozšiřují rozporuplná data o expresi iNOS u nosních polypů. Nálezy poukazují na úlohu epitelových buněk v homeostaze a úlohu přirozené imunity u nosních polypů.**

Třetí publikovaná práce, Fundová a spol. *Alergie* 2009, je shrnutím poznatků o patogenetických mechanismech u nosní polypózy

Otázky ke klinické části :

- 1) Zvýšený nález eozinofilů v nosních polypech by mohl signalizovat alergickou reakci. Sledovali jste hladiny IgE protilátek v séru?
- 2) Kolik pacientů bylo alergických (s výjimkou astmatu) ?
- 3) Jak si vysvětluješ zvýšený výskyt nosních polypů u závažného onemocnění jakým je cystická fibroza
- 4) Jak lze vysvětlit rozdílnou frekvenci onemocnění v různých státech ? Hrají roli předpokládané genetické rozdíly populací nebo může hrát roli i prostředí?

Druhá – experimentální část disertační práce se zabývá studiem významu slizniční imunity a vnějších faktorů v ovlivnění autoimunitního onemocnění a to diabetes melitus 1 typu.

Publikace(3), ve kterých je autorka předkládané disertace spoluřešitelkou, se zaměřují na průkaz vlivu diety s obsahem glutenu a bezglutenové diety na aktivaci tvorby prozánětlivých i protizánětlivých cytokinů, ovlivnění T buněčné reakce, roli přirozené imunity v ovlivnění vývoje nebo prevence diabetu 1 typu u myši Balb/c a NOD.

Významné výsledky jsou publikovány v práci : Funda DP, Fundová P, Hansen AK a Buschard K . Prevention or Early Cure of type 1 diabetes by intranasal administration of gliadin in NOD mice v časopise Plos One 2014.

Otázky k experimentální části :

Můžeš krátce charakterizovat význam těchto vašich experimentálních výsledků z hlediska budoucího využití v medicíně i vzhledem k nárůstu pacientů s diabetem 1 typu.

Předkládaná disertační práce je po formální stránce přehledně zpracována, výsledky jsou dokumentovány publikacemi s novými vědeckými poznatky.

Řešené téma klinické i experimentální části je aktuální, použité metody i postupy odpovídají současným nárokům na vědeckou práci.

Bohužel ani dobře zpracovaná práce se nevyhýbá překlepům.

Disertační práce prokázala předpoklady autora k samostatné vědecké tvořivé práci a proto MUDr. Petře Fundové navrhuji udělení titulu PhD.

V Praze dne 13.9.2016

RNDr. Jiřina Bártová, CSc.

