

Oponentský posudek disertační práce

Název práce: **Imunitní systém u pacientů s cystickou fibrózou**

Autor práce: MUDr. Jitka Brázová

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Ústav imunologie

Disertační práce shrnuje výsledky komplexního klinicko-imunologicko-molekulárně-genetického studia imunitního systému pacientů s cystickou fibrózou (CF). Studium je rozděleno do čtyř úrovní: 1) vyšetření protilátkového a cytokinového profilu pacientů, 2) analýza polymorfizmů čtyř genů zapojených do imunologických reakcí: transformující růstový faktor beta 1 (TGF- β 1), manózu vážící lektin (MBL), surfaktant protein D (SP-D) a leukotrien B4 (LTB4), 3) studium interakce dendritických buněk a jejich Toll-like receptorů s nejzávažnějšími infekcemi způsobené Gram negativními tyčemi (*Pseudomonas aeruginosa* a *Burkholderia cepacia*), 4) klinická aplikace zjištěných poznatků – sérologická diagnostika infekce *Pseudomonas aeruginosa*.

Výstupem této disertační práce jsou 4 původní práce v zahraničních časopisech, tři s faktorem impaktu $IF > 3,0$ a jedna s faktorem impaktu $IF = 2,8$. Autorka je uvedena jako první autor na dvou z nich. Dále jsou uvedeny 4 práce v České republice, tři v časopisech a jedna jako čtyři kapitoly v monografii Cystická fibróza. Autorka je jako první autor uvedena u článku publikovaném v Československé pediatrii a u všech kapitol v monografii. Dosud nepublikované výsledky byly předmětem 16 odborných sdělení a textů na mezinárodních a tuzemských konferencích.

Samotná práce je seřazena do devíti kapitol, kterým předchází Téma a cíl disertační práce a Seznam použitých zkratk. Jednotlivé odborné kapitoly pojednávají o následujících tématických okruzích: 1) Úvod – klinická a genetická charakteristika onemocnění, 2) Imunitní systém u cystické fibrózy, 3) Zkoumání imunitního systému CF pacientů na vlastním souboru, 4) Korelace genotypu s fenotypem – vliv genetických modifikátorů na průběh onemocnění, 5) Studium interakce infekce a imunitního systému u CF, 6) Diagnostická aplikace v klinice – protilátky proti *Pseudomonas aeruginosa*, 7) Závěr, 8) Literatura, 9) Publikace autorky. Celá práce je doprovázena řadou tabulek, grafů a barevných obrázků.

Souhrnem můžeme říci, že disertační práce je napsaná čtivým stylem bez překlepů. Trpí ale častými formálními chybami. Používá poněkud nestandardní členění. Není zde základní vymezení na Metodiky, Výsledky a Diskusi (Uvedení Metodik je aktuální tehdy, když disertace obsahuje dosud nepublikované výsledky, jako je tomu v tomto případě). Úvodní kapitola Téma a cíl disertační práce spíše je komentářem ke zpracování disertace, ale vůbec zde nejsou jasně vytyčeny jednotlivé cíle! Třetí kapitola zbytečné v sobě obsahuje úvody ke kapitolám následujícím. Čtvrtá kapitola má v názvu Korelace genotypu s fenotypem – vliv genetických modifikátorů na průběh onemocnění, ale podkapitoly 4.4 a 4.5 tento genetický faktor postrádají. Pátá kapitola by měla mít lepší členění na podkapitoly (přehled poznatků, vlastní studie, srovnání se světovou literaturou). Občas nebývá v textu odkaz na tabulky a obrázky (např. Obr.č. 4.2, 6.2 a Tab.č. 4.2). Na druhé straně jsem ocenila, že u jednotlivých výsledků a kapitol je zahrnuto srovnání vlastních závěrů se světovou literaturou.

Předložená disertační práce se zabývá aktuálním a důležitým tématem imunologické dysbalance u nečastější letální autosomálně recesivní choroby bílé populace, kde její prevence i včasná diagnóza a léčba by měly významný vliv na zlepšení celkové prognózy nemoci. Sledování nejnovějších trendů vědeckého bádání se odráží ve výzkumu kinetiky exprese sestřihových variant mRNA. Zajímavé výsledky byly zjištěny při sledování korelace genotypu s fenotypem transformujícího růstového faktoru beta 1 a publikovány v časopise s nejvyšším faktorem impaktu $IF=3,6$. Práce zahrnuje jasnou aplikaci výsledků v praxi v podobě zavedení diagnostického stanovení sérových protilátek proti *Pseudomonas aeruginosa*, nejčastěji se vyskytujícímu patogenu u dospělých pacientů.

Dotazy a připomínky k disertační práci:

1. Ve třetí kapitole, Zkoumání imunitního systému CF pacientů na vlastním souboru, uvádíte, že „Studium imunitního systému jsme začali komplexním vyšetřením všech složek imunitního systému jak jeho humorální, tak buněčné složky“. Konkrétněji pak uvádíte pouze složku humorální a o buněčné se vůbec nezmiňujete. Jaké parametry složky buněčné jste vyšetřovali? Skutečně ani ve světové literatuře nebyl nalezený žádný korelát buněčné imunity (i parametry, které se rutinně nevyšetřují) s abnormalitami v humorální složce?
2. Ve čtvrté kapitole se zabýváte polymorfizmem transformujícího růstového faktoru beta 1 a jeho vlivu na průběh onemocnění. Podle Vašeho názoru, proč v souhlase se světovou literaturou jste našli asociaci konkrétních polymorfizmů s jaterním a pankreatickým postižením, ale nikoliv s plicním postižením, kde i světová literatura přináší protichůdné závěry (když ponecháme stranou problém malého počtu pacientů, který byl u všech orgánových postižení stejný)?
3. Celá práce je postavena na četných analýzách buněčných i molekulárních, zahrnující nejružnější postupy a metody. Můžete specifikovat, které z nich jste konkrétně prováděla?

Závěr: Disertační práce je prezentována v sedmi publikacích, kde čtyři jsou původní práce publikované v zahraničních časopisech s faktorem impaktu $IF>2,5$ a autorka je uvedena jako první autor na dvou z nich. Dále je jako první autor na jedné práci publikované v českém časopisu bez faktoru impaktu. Jako první autor se také podílela na čtyřech kapitolách v monografii Cystická fibróza.

Disertace prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci. Jsou jednoznačně zplněny publikační kritéria, a proto doporučuji udělení titulu PhD.

Posudek vypracován: 9. 4. 2008

Doc. MUDr. Marie Černá, CSc.
Ústav biochemie, buněčné a molekulární biologie
3. LF UK Praha