

Oponentský posudek disertační práce

Název: **Dendritic cells in health and disease**

Autor: **MUDr. Rudolf Horváth**

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

V disertační práci jsou shrnuty výsledky vědecké činnosti MUDr. Rudolfa Horvátha, zaměřené na dendritické buňky. Disertační práce je napsána v anglickém jazyce. Jazyková úroveň je výborná. Její členění odpovídá požadavkům. V úvodní části se disertant věnuje shrnutí poznatků o imunobiologii dendritických buněk. Následují cíle studie. Výsledky jsou prezentovány optimálním způsobem v podobě 3 již publikovaných vědeckých prací. Na závěr je připojeno shrnutí a seznam pramenů.

V úvodní kapitole je podán mimořádně zdařilou a vyváženou formou poměrně detailní přehled imunobiologie dendritických buněk. Kapitola je logicky členěna. Je pojednáno o biologických vlastnostech dendritických buněk a jejich funkci. Následuje podkapitola, která se zabývá dozríváním dendritických buněk. Zejména popisuje, jaké signály jsou zapotřebí, aby k maturaci dendritických buněk došlo. Věnuje se skupině receptorů pro nebezpečné vzory, zvláště TLR receptorům jako způsobu, který dendritické buňky identifikují nebezpečné vzory. Sleduje další diferenciační kroky dendritických buněk na základě jejich morfologických změn, migrace do lymfatických uzlin, zpracování a prezentaci antigenů. Samostatná podkapitola je věnována interakcím mezi dendritickými buňkami a T lymfocytárním systémem. Zejména je poukázáno na vytváření mnohočetných informačních kanálů mezi dendritickými buňkami a T lymfocyty, které označujeme jako imunologické synapse. Jsou probrány nutné další signály, které poskytují dendritické buňky T lymfocytům. Tyto kostimulační signály jsou nezbytně nutné pro plnou aktivaci a klonální expanzi T lymfocytů, která následuje po antigenní stimulaci T lymfocytů. Z pohledu klinických aplikací je velmi zajímavá kapitola, která ukazuje na možnosti ovlivnění polarizace specifické T lymfocytární imunity prostřednictvím dendritických buněk. Klinická erudice disertanta je dobře doložena na kapitole, která se zabývá implikacemi znalostí imunobiologie dendritických buněk v klinické medicíně. V této podkapitole si vlastně připravuje půdu pro formulaci cílů disertační práce. Je naznačeno, že dendritické buňky nám mohou posloužit jako

výhodný diagnostický biomarker, který se uplatňuje především při sledování rekonstituce imunitní odpovědi u nemocných, kteří byli léčeni transplantací kostní dřeně. Podobně lze nalézt vztah mezi primárními imunodeficiencemi a biologickou aktivitou dendritických buněk. Konečně, dendritické buňky jsou významnou buněčnou populací, která je ovlivněna při terapeutické aplikaci imunosupresivních látek.

Cíle studie jsou zřetelně formulovány. Postupy řešení a výsledky včetně diskuse jsou podány tou neoptimálnější formou, tj. v podobě již publikovaných originálních vědeckých prací. Tyto práce vyšly v prestižních světových časopisech s vysokým IF.

První práce, která referuje o rekonstituce dendritických buněk u nemocných, kteří podstoupili myeloablativní alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk, byla publikována v *Clinical Immunology*. Autor prokázal, že jak myeloidní, tak plazmacytoidní dendritické buňky jsou detegovatelné velmi brzy po začátku příhojení štěpu s vrcholem dosaženým zhruba po 19 až 25 dnech po transplantaci kmenových buněk krvetvorby. Z klinického pohledu je důležitý nález, že u pacientů, kteří projeví akutní GVHD, byl počet cirkulujících dendritických buněk snížen. Navíc tento pokles předcházela klinickým manifestacím reakce štěpu proti hostiteli.

Druhá práce shrnuje výsledky studie dendritických buněk na modelu primární imunodeficiency na X-chromozóm vázané agamaglobulinemie (XLA). Experimentální důkazy, které přinesl autor jednoznačně dokazují, že u nemocných s XLA, není defekt v počtu cirkulujících dendritických buněk. Dendritické buňky odvozené z periferní krve nemocných s XLA, nevykazují defekt po stimulaci ligandy většiny receptorů TLR. Je však prokazatelný defekt v produkci IL-6 a TNF α po stimulaci těchto buněk ssRNA, který je přirozeným ligandem pro TLR-8. Tyto nálezy mohou vysvětlit zvýšenou vnímavost nemocných s XLA enterovirovým infekcím. Je tedy zřejmé, že kromě základních informací o imunobiologických vlastnostech dendritických buněk u nemocných s XLA, práce přinesla i klinické implikace.

V poslední práci se autor zaměřil na studium vlivu glukokortikoidů na diferenciaci dendritických buněk. Prokázal, že dendritické buňky se v přítomnosti glukokortikoidů vyvíjejí do populace, která není schopna efektivně imunitně odpovědět. Pokud je ovlivněn proces maturace dendritických buněk glukokortikoidy, dochází k redukci tvorby IL-12 a TNF α . Přestože pod vlivem glukokortikoidů dochází ke zvýšené expresi některých TLR receptorů, jsou dendritické buňky ovlivněné glukokortikoidy neschopny dostatečné odpovědi na přirozené ligandy receptorů TLR. *In vivo* aplikace vysokých dávek glukokortikoidů nemocným vede ke snížení počtu cirkulujících myeloidních dendritických buněk a k potlačení

plazmocytoidních dendritických buněk. Shrnutí této práce jednoznačně ukazuje na význam studia dendritických buněk pro lepší poznání mechanismu účinku glukokortikoidů.

Pro vědeckou rozpravu bych rád znal názor disertanta, kterou oblast studia dendritických buněk považuje za nejperspektivnější z obecného pohledu, a která se tak jeví s ohledem na klinické implikace.

Závěr

Výsledky vědecké činnosti MUDr. Rudolfa Horvátha, které jsou předloženy v disertační práci dokazují, že MUDr. Horváth je schopen samostatné vědecké činnosti. Výsledky jeho práce byly efektivně publikovány a jednoznačně dokládají jeho vědecké kompetence. Doporučuji, aby disertace byla přijata jako součást řízení k získání titulu Ph.D.

Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

oponent

V Hradci Králové dne 26.5.2009