



Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Ústav lékařské biologie a genetiky

OPONENTSKÝ POSUDEK K DISERTAČNÍ PRÁCI

- Autor práce:** MUDr. Radoslav Matěj, Oddělení patologie, Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou
- Téma práce:** Úloha proteinázami-aktivovatelného receptoru-2 (PAR-2) v patogenezi lidských onemocnění
- Školitel:** prof. MUDr. Václav Mandys, CSc
- Školitel specialista:** prim. MUDr. František Koukolík, DrSc

Předkládaná disertační práce MUDr. Radoslava Matěje má rozsah 90 stran plus přílohy. Jejím hlavním tématem je studium změn exprese proteázami-aktivovaného receptoru PAR-2 v různých patologických stavech s možným využitím tohoto parametru v diagnostice a potenciální léčbě vybraných lidských onemocnění. Cíle práce jsou obsahově rozděleny do třech samostatně stojících částí, které spojuje výše zmíněná změněná exprese PAR-2. Jedná se o expresi PAR-2 v zánětlivém procesu (zánětlivé lézi), u radiací indukovaných změn v CNS (v radiační lézi) a u nádorového onemocnění (v nádorové lézi). Uvedené cíle jsou řešeny jednak modelovými studii na zvířatech (zánětlivá a radiační léze) a jednak na biopsiích tkání odebraných pacientům spolu s in vitro experimenty na stabilizovaných liniích mamárního karcinomu MDA MB-231 a MCF-7. Výsledky jsou prezentovány ve formě čtyř příložených publikací, které byly již publikovány či přijaty k publikaci v časopisech s IF. U těchto publikací je kandidát 2x na druhém místě a 2x prvním autorem.

Prezentované výsledky naznačují, že vytčené experimentální cíle byly splněny. V případě modelu pankreatitidy u potkanů kmene Wistar jsou prezentována originální data, dokládající význam aktivace PAR-2 pomocí trypsinu a úlohu takto aktivovaného receptoru při indukci a regeneraci akutní pankreatitidy. Výsledky studií potkaních mozků vystavených radiací potvrzují účast aktivovaného PAR-2 v patogenezi a rozvoji mozkové ischemie a naznačují možnost dalších studií a především vývoje potenciálních prostředků v prevenci a léčbě cerebrovaskulárních onemocnění, které tvoří jedno z aktuálních témat současné medicíny. Závěry studií u karcinomů mléčné žlázy plně potvrzují přítomnost aktivovaného PAR-2 u všech vyšetřených biopsií i u dvou modelových karcinomových linií a přispívají k objasnění jeho vlivu na proliferaci buněk karcinomů mléčné žlázy. V tomto ohledu se jeví významným i zjištění, že aktivace PAR-2 ve vztahu k tumorigenezi in vivo může být závislá na velkém počtu antiproteáz v organismu, které mohou ovlivnit na proteázy zacílenou terapii.

Vzhledem k vytčeným cílům jsou zvolené experimentální postupy logické a přiměřené a představují syntézu standardních až rutinních metodik (imunohistochemie) s metodami molekulárně biologickými (western blotting, RT-PCR etc.). V tomto ohledu prokazuje uchazeč široký metodický záběr, což hodnotím jako velmi pozitivní nejenom pro prezentaci této práce, ale i pro jeho další vědecký rozvoj. Významné je i to, že uchazeč zvládl práci u více typů modelů – in vitro, in vivo – zvířecí model a biopsie lidských tkání, což plně odpovídá dnešním moderním trendům v experimentální biomedicině, patologii nevyjímaje.

Na tomto místě je však potřeba připomenout základní princip a účel prezentace disertační práce. Tím je totiž jasný a srozumitelný přehled všech relevantních praktických i teoretických výzkumných aktivit uchazeče, které předkládá k posouzení. Z tohoto hlediska je sice formální stránka předkládané práce v souladu s příslušným zákonem, ale přeci jenom poněkud méně obvyklá. Uchazeč zde v části určené pro metodiku, výsledky a diskuzi přikládá publikace, které se vztahují k tématu. Nicméně z uvedených prací in extenso není jednoznačné (neboť není jejich jediným autorem), zda a do jaké míry se na příslušných metodikách podílel. Můj první dotaz tedy zní – co a kolik toho uchazeč zvládl vlastními silami? S tímto dotazem souvisí i některé drobnější poznámky jako např. v příložené práci *Expression of Proteinase-Activated Receptor-2.....*(str. 113) jsou prezentovány mikrofotografie. Byly nějak softwarově upravovány, proč nebylo použito stejné přehledové zvětšení? Totéž platí i o dalších fotografiích, jejichž obecná kvalita je nižší z důvodů kopírování. Obecně se zdá, jakoby fotodokumentace u příložených prací byla trochu „nedotažená“ – často chybí kontroly, v legendě i zvětšení (str. 80), byť se to týká již přijatých prací.

Po jazykové stránce práce nemám k práci závažné výhrady, je zde minimum překlepů. Proč je v seznamu zkratk použito jak anglických tak českých názvů? Proč je v názvu termín *proteináza* a v textu *proteáza*?

Závěrem je třeba říci, že prezentovaná disertační práce plně prokazuje vědecký potenciál uchazeče. O jeho schopnosti samostatně vědecky pracovat svědčí nejenom práce samotná, ale i jeho přednášková a publikační aktivita. Uvedenou práci doporučuji k obhajobě a zároveň doporučuji uchazeče MUDr. Radoslava Matěje k dalšímu řízení k získání titulu Ph.D.

Doc. PharmDr. Emil Rudolf, Ph.D.