



Sektor imunologie a gnotobiologie
Ved.: prof. RNDr. Blanka Říhová, DrSc.
Videňská 1083
142 20 Praha 4

Posudek doktorské dizertační práce MUDr. Jana Petráška „Úloha Toll-like receptorů v patogenezi jaterních onemocnění“

Disertační práce dr. Petráška se zabývá aktuálním a významným tematem tj. úlohou přirozené imunity v patogenezi jaterních onemocnění. Otázky, které jsou v disertační práci řešeny, mají nejen obecný význam, ale i klinický dopad. Jsou to tyto otázky: 1) jak ovlivní mutace genů kodujících TLR4 citlivost k vývoji alkoholické jaterní cirhozy, 2) jak ovlivňuje interferon regulující faktor (IRF3) vývoj alkoholem indukovaného poškození jater v experimentálním modelu, 3) jakou úlohu hrají interferony typu 1 v patogeneze jaterního poškození způsobeného dysfunkcí TLR9, 4) zda probiotika mohou modulovat zánět, steatózu a fibrozu jater během experimentálně vyvolané nealkoholické steatohepatitidy. Disertační práce dokazuje, že autor je schopný vytýčit reálné cíle přispívající k objasnění patogenetických procesů a využít výsledky získané jak z analýz klinického materiálu (genetická predispozice) tak i z experimentálních zvířecích modelů. Vlastní disertační práce je tvořena výborným literárním přehledem, zkráceným popisem metodiky, výsledků a diskusí k jednotlivým částem disertační práce. Jádro disertační práce je však v příloze: tvoří ho publikace. Dr. Petrášek dosáhl významných a originálních výsledků, které byly publikovány v renomovaných zahraničních časopisech s vysokým impakt faktorem (Gastroenterology, Hepatology) a prošly tedy velice náročným recenzním procesem. Z příloženého seznamu publikací vyplývá, dr. Petrášek je velice plodným pracovníkem, je autorem nebo spoluautorem 23 publikací, z toho čtrnácti publikací s impakt faktorem. V osmi impaktovaných článcích je prvním autorem, do své disertační práce zařadil tři ze svých vyšších publikací, jedna publikace je v podobě rukopisu. Protože většina publikací vztahujících se k tematu PhD práce vznikla ve spolupráci se zahraničními spoluautory, zajímalo by mne, jak dlouhou dobu pracoval během svého PhD studia na zahraničním pracovišti, tj. na gastroenterologickém oddělení Massachusetts lékařské fakulty, a zda se během tohoto studia účastnil i klinické praxe.

Za nejzajímavější výsledek považuji zjištění, že v myším experimentálním modelu jak alkoholového jaterního poškození tak imunologicky mediovaného poškození jater (indukovaného TLR9) hrají v patogeneze choroby důležitou úlohu interferony typu 1. Dr. Petrášek se spoluautory v modelu alkoholem indukovaného poškození jater prokázal, že zatímco interferon regulující faktor 3 (IRF3) přítomný v hepatocytech hraje úlohu protizánětlivou, IRF3 přítomný v buňkách hematopoetického původu má účinky prozánětlivé.

Při čtení disertační práce mne napadly tyto otázky a poznámky:

- 1) Zajímalo by mne, co je známo o ostatních faktorech negativní regulace signalizačních drah vedoucích k aktivaci transkripčního faktoru NF kappa B a co je známo o jejich expresi v játrech.
- 2) Zajímalo by mne dále, zda autoři nestudovali ve spojení s jaterními onemocněními funkci střevní bariery především těsných spojů a to i ve spojení s účinky probiotik.
- 3) Jakým způsobem si vysvětluje dr. Petrášek fakt, že přes chybění protizánětlivého účinku probiotik zjistil snížení intenzity fibrotického procesu u experimentálně vyvolaného nealkoholického poškození jater.
- 4) Co je známo o složení střevní mikroflory u studovaných jaterních onemocnění.

K práci, která je vzorným příkladem disertační práce mám jedinou připomínku. Protože se zabýváme účinky střevní mikroflory, domníváme se a šíříme, že místo pojmu PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern) by měla být používána zkratka MAMP (Microbe Associated Molecular Pattern), a to proto, že komensální bakterie mají strukturální komponenty, které jsou schopné být rozpoznány PRR receptory buněk přirozené imunity i epitelových buněk na sliznicích i jinde a vést k signalizaci, aktivaci a případně k vývoji zánětlivých a autoimunitních chorob (Tlaskalová-Hogenová et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. Immunology Letters 93, 97-108, 2004).

Závěrem lze konstatovat, že disertační práce stejně jako autoreferát dokazují výbornou teoretickou připravenost autora a jeho schopnost řešit aktuální vědecké problémy. Publikace jako součást disertační práce prošly přísnou recenzí redakčních rad významných mezinárodních časopisů a tím podtrhují vysokou kvalitu a originalitu výsledků, které jsou v disertační práci obsaženy. Disertační práce dokazuje, že dr. Petrášek je schopný samostatné výzkumné práce a představuje nadějnýho vědeckého i klinického pracovníka se zájmem o podstatu nemocí. Disertační práce nejen splňuje, ale převyšuje požadavky kladené na doktorskou disertační práci a doporučuji proto, aby se stala podkladem pro udělení titulu PhD.



Prof. MUDr. Helena Tlaskalová-Hogenová, DrSc.

V Praze, 16. 11. 2010