

## Oponentský posudek dizertační práce

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Název:</b>            | Úloha proteinázami aktivovaného receptoru 2 v patogenezi neurodegenerativních onemocnění                                  |
| <b>Autor:</b>            | MUDr. Zdeněk Rohan  |
| <b>Pracoviště:</b>       | Oddělení patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice, Praha<br>3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze |
| <b>Školitel:</b>         | doc. MUDr. Radoslav Matěj, Ph. D.   |
| <b>Studijní program:</b> | Biologie a patologie buňky  |

Předložená práce se zabývá tématem úlohy proteinázami aktivovaného receptoru 2 (PAR2) v patogenezi neurodegenerativních onemocnění.

### Formální úprava a členění práce

Práce je zpracována na 110 stranách s celkem 5 obrázky. Metodická a výsledková část práce jsou nahrazeny pěti kopiemi původních a přehledových prací, z nichž u čtyř je autor předkládané práce uveden na prvním místě.

Z věcného i jazykového hlediska práce kvalitně zpracovaná, překlepy se vyskytují zcela ojediněle.

Úvodní část je zpracována na 49 stranách a zabývá se obecnou biologií proteinázami aktivovaných receptorů a jejich úlohou ve fyziologii a patofyziologii hlavních orgánových systémů s důrazem na jejich roli v CNS. V závěru úvodní části je diskutován terapeutický potenciál modulace aktivity proteinázami aktivovaných receptorů. Počet citovaných prací odpovídá rozsahu textu.

Cíle práce jsou jasně definované a zakládají se na třech hlavních hypotézách; kromě toho je součástí cílů také diskuze komplexní tematiky vztahu PAR2 kancerogeneze nádorů slinivky břišní a vztahu PAR2 a Alzheimerovy nemoci.

Metodická a výsledková část práce je tvořena celkem pěti samostatnými publikacemi, ve kterých je popsána charakteristika jednotlivých souborů a metodika jednotlivých studií. Užité metodiky zahrnovaly imunohistochemickou analýzu pomocí řady protilátek (TPPP/p25 $\alpha$ , TDP-43, ubikvitin, p62, MBP), z toho část byla prováděna digitální morfometrickou analýzou skenovaných řezů. Dále byly užity metody konfokální mikroskopie, western blot a ELISA.

V Závěru práce jsou pak výsledky jednotlivých prací shrnuty a uvedeny do širšího kontextu.

### **Výsledky a závěry práce:**

V práci zabývající se změnami koncentrace PAR2 v mozkomíšním moku u pacientů s autopticky ověřenými neurodegenerativními onemocněními (BMC Neurol; IF 2,0) autoři prokázali, že hodnoty koncentrace nekorelují s hodnotami jiných rutinně užívaných biomarkerů ani typem onemocnění. Koncentraci PAR2 v mozkomíšním moku tak nelze považovat za spolehlivý diagnostický marker prionových či jiných z analyzovaných neurodegenerativních onemocnění. V práci zaměřené na popis oligodendroglální patologie u amyotrofické laterální sklerózy (Neurodegener Dis; IF 3,5) autoři jako první charakterizovali pomocí protilátky TPPP/p25 $\alpha$ , která specificky značí zralé myelinizující oligodendrocyty, oligodendroglální reakci v postranních provazcích a šedé hmotě míšni, čímž přispěli k poznání významu oligodendrocytů v patogenezi tohoto onemocnění. V další práci (Acta Neuropathol, IF 10,7) pak autoři potvrdili existenci atypické varianty mnohotné systémové atrofie a popsali pro tuto variantu typickou patologii alfa-synukleinu v hippocampu. Složitost funkce PAR2 v kancerogenezi byla diskutována v dopisu redakci časopisu Journal of Pathology (IF 7,4), kdy autoři upozornili na problematiku interpretace výsledků získaných z různých *in vivo* a *in vitro* modelů. V poslední, páté práci (Current Alzheimer Research, IF 3,8) autoři diskutují vztah PAR2 a patofyziologických mechanismů Alzheimerovy nemoci se zaměřením na vztah mezi PAR2 a  $\beta$ -amyloidem.

### **Připomínky a otázky k předložené práci**

K práci nemám zásadní připomínky. Minoritní připomínka je k rozsahu úvodní části pojednávající o obecné biologii proteinázami aktivovaných receptorů, která mohla být stručnější a úvodní část více zaměřena na patofyziologický význam proteinázami aktivovaných receptorů.

K předložené práci mám tyto otázky:

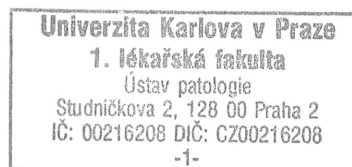
1. Lze využít modulaci aktivity PAR2 jako možný cíl v léčbě zánětlivých onemocnění CNS?
2. Do jaké míry je podle autora práce podíl dysfunkce oligodendrocytů pro amyotrofickou laterální sklerózu specifický a do jaké míry se jedná o obecný patogenetický mechanismus, který se uplatňuje u jiných neurodegenerativních onemocnění?

## Závěr

Předložená dizertační práce je kvalitně zpracovaná; autor prokázal schopnost tvůrčí vědecko-výzkumné práce, schopnost analyzovat a kriticky zhodnotit získané výsledky, zasadit je do kontextu současného stavu poznání dané problematiky a následně publikovat v kvalitních recenzovaných časopisech s IF.

Práce splnila požadavky standardně odpovídající studijnímu programu Biologie a patologie buňky a také požadavky kladené zákonem (§47 111/98 Sb.) a práci **doporučuji** k úspěšnému obhájení a udělení titulu Ph. D.

V Praze dne 28.5.2016



**doc. MUDr. Pavel Dundr, Ph. D.**

Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze

Studničkova 2

128 00 Praha 2

Tel.: 224 968 624

E-mail: pavel.dundr@lf1.cuni.cz