

Posudek doktorské disertační práce

*RNDr Zuzany Krátké*

### **Imunitní mechanismy v patogenezi parodontitidy**

Práce se zabývá z imunologického hlediska patogenezí parodontitidy, která postihuje velkou část naší populace a představuje velmi aktuální problém z hlediska prevence i léčby. Disertace byla vypracována na renomovaném pracovišti, které se problematikou parodontitidy již léta zabývá a dosáhlo v této oblasti významných výsledků, které jsou předloženou prací dále rozvinuty a obohaceny.

Disertace je založena na 3 publikacích v mezinárodních časopisech, z nichž na dvou je kandidátka první autorkou. Jedna z publikací je přiložena pouze ve formě rukopisu. Ačkoli vím, že práce byla již přijata do tisku, není to v disertaci uvedeno, což je jistě na škodu. Přesto, že jsou přiloženy publikace, má práce tradiční formu: literární část, cíle, metody, výsledky a diskuse a jsou v ní zahrnuty i výsledky, které nebyly dosud publikovány. Po formální stránce je disertace velmi pěkně a pečlivě provedena. Text je srozumitelný a vesměs psaný pěknou češtinou, nevyhnul se však některým anglicismům.

**Úvod** přehledně seznamuje s dosavadními poznatky o klinickém obrazu a imunologických projevech při parodontitidě a zdůrazňuje složité regulační vztahy imunitních reakcí při tomto onemocnění. Vložené pěkné obrázky z literatury by mohly být větší. Při popisu významu dendritických buněk bych nedoporučovala používat výraz „imaturované dendritické buňky“, ale „nezralé dendritické buňky“. Na str. 43 je směšována polyklonální aktivace lymfocytů B s jejich specifickou aktivací antigeny nezávislými na thymu.

**Cíle** disertace jsou smysluplné a jasně formulované.

**Metody** jsou podrobně popsány a není to jistě na škodu, protože všechny provedené studie, jak jsem se již zmínila, nebyly dosud publikovány. Kandidátka zvládla široké spektrum náročných a moderních mikrobiologických, imunologických a molekulárněbiologických metod. Metody jsou dobře popsány, kromě ne dostatečně jasného popisu izolace polymorfonukleárů. Jde však o klasickou metodu, které možná není nutné věnovat mnoho pozornosti. Naproti tomu multiplexová analýza na přístroji Luminex není u nás dosud příliš rozšířená a nebylo by na škodu o ní pohovořit podrobněji. Náročnou a velmi přínosnou částí „metod“ je vlastní modifikace kvantitativního hodnocení metody ELISPOT a

proteinových arrayí. Zajímalo by mě, jak je autorkou používaný postup hodnocení počtu a velikosti spotů časově náročný.

Část **Výsledky** je rozdělena do 6 tématických okruhů tvořících samostatné kapitoly a korespondujících se záměry dizertace. Zabývají se vztahem genetického pozadí a přítomnosti patogenních bakterií k progresi onemocnění, studiem funkce neutrofilů, významem Th1 a Th2 odpovědi a polyklonální tvorby Ig v patogeneze časné parodontitidy a konečně vztahem mezi parodontitidou a aterosklerózou. V **Diskusi** jsou výsledky objektivně zhodnoceny ve vztahu k mezinárodnímu písemnictví a posouzen jejich význam pro klinickou medicinu.

Unikátní je použitý soubor pacientů a jeho desetileté sledování. Výsledky potvrzují vztah některých alel pro IL-1 k parodontitidě, sníženou funkci neutrofilů a zvýšenou intenzitu imunitní odpovědi typu Th2 při tomto onemocnění. Velmi závažné jsou výsledky prokazující u časné parodontitidy změněný charakter polyklonální tvorby Ig po stimulaci polyklonálními aktivátory a některými bakteriemi, zejména bakteriemi uplatňujícími se v patogeneze onemocnění a potlačení imunosupresivních mechanismů, což může podporovat rozvoj zánětu dásní. Inhibice koreluje s hladinami IL-10 po stimulaci a IL-10 má patrně ochranný význam proti rozvoji parodontitidy. Ochranný účinek má rovněž IgA, jehož zvýšená tvorba po stimulaci *in vitro* koreluje se zlepšením klinického stavu. Podobné poruchy inhibice tvorby Ig popsala autorka i u některých imunodeficitů.. Většina výsledků se týká tvorby některých cytokinů a imunoglobulinů po stimulaci mononukleárních buněk periferní krve pacientů bakteriemi a polyklonálními aktivátory *in vitro*. Využití několika různých metod pro stanovení tvorby cytokinů po stimulaci *in vitro* umožňuje posouzení a porovnání výpovědní hodnoty těchto metod. Současné sledování zdravých sourozenců pacientů s juvenilní parodontitidou má velký význam pro posouzení významu genetického pozadí a zevních faktorů pro vznik onemocnění. Pozoruhodné a původní jsou výsledky týkající se vztahu parodontitidy a aterosklerózy, podle kterých se u pacientů s těžkým průběhem parodontitidy téměř ve všech případech vyskytují rizikové alely pro apolipoprotein E - na rozdíl od pacientů s lehkým průběhem onemocnění

Kritickou připomínku mám k obrázkům a tabulkám, které nejsou vždy opatřeny „samovysvětlujícím“ popisem a údajem o počtu stanovení. Je škoda, že v některých případech jsou jako kontroly používáni jen zdraví sourozenci, kteří mají podobné genetické pozadí jako pacienti a ne zdraví lidé bez jakéhokoli vztahu k parodontitidě.

Ráda bych položila následující otázky:

- V práci jsou zajímavé údaje týkající se IgA. Jde však o IgA, které odráží systémovou imunitu. Jak je tomu s IgA v dutině ústní? Jsou zde nějaké změny při parodontitidě a korelace s její závažností a úspěšností léčby?
- Jaké jsou představy o patogenetickém významu případných systémových a slizničních protilátek proti bakteriím, které se uplatňují při vzniku parodontitidy? Není něco známo o případných křížových reakcích těchto protilátek a autoantigeny?

## **Závěr**

Disertační práce splnila vytčené cíle a přinesla velké množství důvěryhodných výsledků, z nichž některé jsou potvrzující a doplňující a některé zcela původní. Autorka prokázala široké teoretické znalosti, zkušenosti s velkým počtem mnohdy náročných metod, schopnost samostatné vědecké práce a interpretace výsledků. Disertace je přínosem pro vysvětlení patogenese parodontitidy a posouzení významu použitých metod pro určení prognózy a směřování terapie studovaného onemocnění. Doporučuji, aby byla přijata jako podklad pro udělení vědecké hodnosti PhD



Doc. MUDr. Ludmila Prokešová, CSc  
Ústav imunologie a mikrobiologie 1.LF UK

V Praze 3. 8. 2006