

Oponentský posudek disertační práce

Předkládá: **Mgr. Daniela Fabriková**

Doktorský studijní program: Infekční biologie

Název práce:

Molekulární mechanismy patogeneze mikroba *Francisella tularensis*

Školitel: prof. MUDr. Jiří Stulík, CSc.

Disertační práce Mgr. D. Fabrikové zahrnuje v ucelené formě vědeckou činnost uchazečky, zaměřenou na studium interakcí mezi patogenní bakterií *F. tularensis* a hostitelem. Je součástí dlouholetého komplexního výzkumného programu garantovaného prof. dr. J. Stulíkem.

V úvodu jsou popsány základní taxonomické a imunobiologické charakteristiky *F. tularensis*, které jsou relevantní pro vztah mezi mikroblem a člověkem. Je zdůvodněno, proč je studiu imunopatogeneze *F. tularensis* věnována dlouholetá pozornost. Konečným výsledkem tohoto úsilí by měla být konstrukce účinné vakcíny, která by byla použitelná pro ochranu skupin lidí v riziku infekce. V detailu, ale velmi přehledně, jsou popsány receptory PRR, které identifikují signály nebezpečí PAMP *F. tularensis*. Receptory PRR jsou členěny do jednotlivých rodin. Je věnována pozornost jak membránově vyjádřeným, tak nitrobuněčně lokalizovaným receptorům PRR. Jako výrazně inovativní hodnotím zaměření na cytosolové senzory DNA (CDS). Pro jednotlivé receptory PRR jsou popsány nitrobuněčné signální dráhy. Zdařile jsou uvedeny rozmanité mechanismy úniku imunitnímu dozoru, které jsou pro *F. tularensis* typické.

Cílem práce je charakterizovat průběh vrozené imunitní odpovědi zprostředkované receptory PRR na modelu infekce makrofágů *F. tularensis* subsp. *holarctica* LVS. Dále stanovit rozdíly v stimulaci makrofágů infikovaných plně virulentním kmenem *F. tularensis* v porovnání s atenuovanými kmeny *F. tularensis*. Výsledky by měly přispět k objasnění

signalizačních procesů spojených s modulací zánětlivé odpovědi virulentním kmenem *F. tularensis*.

K dosažení anotovaných cílů si uchazečka osvojila rozsáhlé spektrum velmi náročných laboratorních postupů, které zahrnují jak metody molekulární biologie a biochemie, tak práci s buněčnými modely. V tomto směru doktorské studium splnilo svoji úlohu beze zbytku.

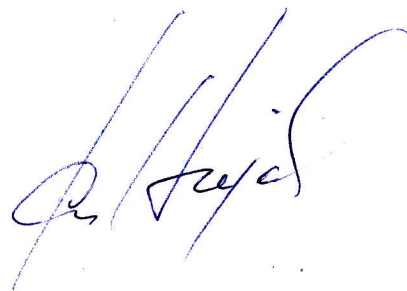
Doktorandka v průběhu studia získala originální vědecké nálezy dokládající, že *F. tularensis* LVS je schopna aktivně zasahovat do signalizačních kaskád iniciovaných rodinami receptorů PRR, konkrétně TLR, RLR a CDS. *F. tularensis* zasahuje inhibičně do těchto signálních drah svou schopností inhibovat polyubikvitinaci lyzinu na pozici 63 signálních molekul TRAF6 a TRAF3 a následně tak zabránit vzniku komplexů TRAF6 a TRAF3. Tento inhibiční efekt je podmíněn únikem *F. tularensis* LVS z fagosomálního kompartmentu do cytosolu a/nebo přítomností funkčního T6SS živé bakterie.

Výsledky vědecké práce publikovala Mgr. D. Fabriková jako prvoautor ve dvou článcích v časopisech s IF. Na dalších již publikovaných je spoluautorkou. Další rukopisy jsou zaslány do recenzního řízení. Jako cennou a perspektivní hodnotím její aktivní spolupráci s výzkumným centrem Univerzity Umea ve Švédsku.

Závěr

Hodnocená disertační práce a výsledky v ní obsažené jasně dokládají schopnost Mgr. D. Fabrikové realizovat samostatnou vědeckou činnost. Dosažené výsledky hodnotím jako vynikající. Doporučuji, aby se tato disertační práce stala základem řízení k obhajobě.

V Hradci Králové dne 9.7.2018



Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

Univerzita Karlova
předseda
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Ústav klinické imunologie a alergologie
a alergologie
Sitelko 870, 500 03 Hradec Králové
Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice
IČO: 00216208 DIČ: CZ00216208
247
Hradec Králové