

V Brně 30. srpna 2021

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta
Albertov 2038
128 00 Praha

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Student: Mgr. Václav Janovec

Název disertační práce: Vliv malých DNA virů na funkci plasmacytoidních dendritických buněk

Posudek vypracoval: prof. RNDr. Daniel Růžek, Ph.D.

Tématem disertační práce Mgr. Václava Janovce bylo studium vztahu plasmacytoidních dendritických buněk (pDC) a vybraných obalených virů, a to zejména s cílem objasnit vliv regulačních receptorů (RR) na pDC a možností farmakologického cílení signalizace RR, a dále objasnit vliv aktivovaných pDC na replikaci viru hepatitidy B v hepatocytech. Práce byla vypracována na Katedře genetiky a mikrobiologie PŘF UK a dále v Ústavu organické chemie a biochemie AVČR v Praze pod vedením prof. RNDr. Ivana Hirsche, CSc..

Téma práce je velmi zajímavé a vysoce aktuální. pDC představují významné producenty IFN I v organismu a plní proto důležitou antivirovou úlohu. Mnohé viry však využívají aktivaci RR na povrchu pDC, tedy kriticky významný regulační mechanismus produkce IFN I u pDC, jako strategii imunitního úniku. Předložená disertační práce zkoumá objasnění signalizace RR a interakci s pDC u infekcí virem hepatitidy B a virem HIV, tedy viry, které jsou původci významných lidských chronických onemocnění. Výsledky práce přinesly originální informace o interakci těchto virů s pDC, ale poukazují i na nové možnosti farmakologického ovlivnění signálních drah pDC, možností antivirové aktivace pDC a konečně využití fenotypu pDC coby prediktivního ukazatele antivirové terapie. Na základě výsledků disertační práce vznikly tři originální publikace vydané v kvalitních impaktovaných vědeckých časopisech. Dále je disertant hlavním autorem jednoho přehledového článku, rovněž otištěného v uznávaném vědeckém časopisu.

Předložená disertační práce představuje monografický rukopis o rozsahu 136 stran, který je členěný na kapitoly Úvod, Literární přehled, Cíle práce, Materiál a metody, Výsledky, Diskuse a Shrnutí. Text je doplněn o seznam použité literatury a publikované práce autora, které jsou přiložené *in extenso*. Výsledková část se omezuje na komentář k publikovaným pracím, přičemž konkrétní výsledky lze dohledat v přílohové části. Práce je psaná velmi čtivým způsobem, kvalitním jazykem a je prakticky bez překlepů a jiných formálních chyb. Oceňuji rovněž informaci o procentuálním příspěvku autora a uvedení výčtu konkrétních činností/experimentů, které disertant realizoval v rámci jednotlivých publikací.



Obsahem práce odpovídá zadanému tématu a cíle stanovené v zadání práce byly úspěšně splněné. Pro řešení dané problematiky byly použity vhodné metody a výsledky byly řádně a detailně diskutovány v kontextu dostupné literatury. Z textu práce je zřejmé autorovo zaujetí studovaným tématem a perfektní orientace v dané problematice.

Na autora bych měl následující dotazy:

1. Na str. 35 je zmíněno, že se částice HCV váží na molekuly BDCA-2 a DCIR a aktivují tak u pDC inhibiční signalizaci regulačních receptorů. Je známo něco více o této interakci viru HCV s těmito povrchovými molekulami? Dochází po vazbě virové částice na tyto molekuly k internalizaci a následné infekci buňky?
2. Na str. 42 je uvedeno, že studie, které se zaměřují na analýzu pDC získaných od chronických nosičů HBV, poskytují protichůdné údaje a většina studií je limitována nízkým počtem pacientů. Existují nějaké studie zaměřené na tuto problematiku, které by byly realizovány s využitím animálních modelů HBV infekce? V čem tkví úskalí animálních modelů hepatitidy B?
3. Na str. 54 je spekulováno, že farmakologická aktivace pDC by mohla představovat efektivnější alternativu v případě léčby chronické infekce HBV. V čem by spočívala výhoda tohoto přístupu v porovnání s exogenním podáním interferonu? Nebylo by zde riziko imunopatologických reakcí v případě dlouhodobé aktivace pDC. Není možné, že by došlo k „vyčerpání“ pDC, podobně jako autoři pozorovali u pacientů s HIV infekcí?
4. Na str. 54 je uvedeno, že použitá neutralizační protilátka proti IFNAR nevykazovala 100% účinnost ani v případě použití vysokých koncentrací. Napadly by autora nějaké alternativní přístupy pro účinnou inhibici IFNAR?
5. „Vyčerpání“ pDC u pacientů infikovaných virem HIV – není možné, že se namísto „vyčerpání“ jedná spíše o nastolení určité tolerance z důvodu snížení rizika imunopatologických reakcí způsobených IFN I?
6. Příloha č. 4: Od kolika pacientů byly izolovány PBMCs použité v následných experimentech? Nakolik je možné předpokládat interindividuální variabilitu u buněk získaných od různých dárců?

Závěr: Disertant dospěl k zajímavým a cenným výsledkům a prokázal schopnost samostatné výzkumné práce. Předloženou práci **doporučuji** k obhajobě a současně **navrhuji udělit** kandidátovi akademický titul **pholosophiae doctor (Ph.D.)**.

prof. RNDr. Daniel Růžek, Ph.D.

