

Ú S T A V I M U N O L O G I E
LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY PALACKÉHO
A FAKULTNÍ NEMOCNICE V OLOMOUCI

Lékařská fakulta
 Hněvotínská 3
 775 15 Olomouc

Fakultní nemocnice Česká republika
 I.P.Pavlova
 775 20 Olomouc

Tel: +420 585632752
 Fax: +420 585632763
 Mail: novotnam@tunw.upol.cz

V Olomouci 17. května 2010

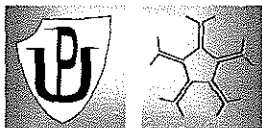
Věc: Posudek na disertační práci MUDr. Jakuba Novosada

INFEKCE MAKROFÁGOVÉ LINIE J774.2 BAKTERIÍ
***FRANCISELLA TULARENSIS* -**
ZMĚNY MEMBRÁNOVÝCH A NITROBUNĚČNÝCH
MOLEKUL

Předložená disertační práce si klade za cíl vytvořit *in vitro* model intracelulární infekce makrofágů vakcinačním kmenem bakterie *Francisella tularensis* a testování vztahu aktivace a exprese vybraných povrchových molekul jako potenciálních prediktorů průběhu infekce.

Disertační práce má klasické členění. V úvodní části autor shrnuje současné poznatky o infekci *F. tularensis*, o interakci mezi intracelulárním patogenem a hostitelským organismem a dále přehledně shrnuje intracelulární signální dráhy zapojené do odpovědi buňky na přítomnost *F. tularensis*, jakož i dráhy, které jsou zodpovědné za přenos signálu po kontaktu s molekulárními motivy mikrobiálních patogenů.

V experimentální části jsou shrnuty použité metody, reagentie a nástroje statistické analýzy. Vlastní model byl založen na měření exprese povrchových znaků ICAM-1, CD16/CD32 a B7.2. a hladiny NO u myší makrofágové linie J774.2 v průběhu 24 hodinového intervalu po navození infekce *F. tularensis*. V experimentu byl sledován vliv aplikace LPS *E. coli* a/nebo IFN- γ 3 hodiny před nebo 3 hodiny po navození infekce na její průběh a změny hladin výše uvedených znaků. Významnost naměřených hodnot a jejich vztahu k průběhu infekce byla testována širokým spektrem statistických metod.



ÚSTAV IMUNOLOGIE

LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY PALACKÉHO A FAKULTNÍ NEMOCNICE V OLOMOUCI

Lékařská fakulta
Hněvotínská 3
775 15 Olomouc

Fakultní nemocnice Česká republika
I.P.Pavlova
775 20 Olomouc

Tel: +420 585632752
Fax: +420 585632763
Mail: novotnam@tunw.upol.cz

Výsledková část je poněkud netradičně organizována, neboť představuje nejdříve souhrn naměřených výsledků včetně obrovského množství statistických analýz primárních dat, které teprve v další části „Zhodnocení výsledků a diskuze“ autor nejdříve komentuje a poté diskutuje v širším kontextu literatury věnující se intracelulárnímu parazitismu a mechanismům s tím spojeným.

Práce má úctyhodných 154 stran a obsahuje 195 citací.

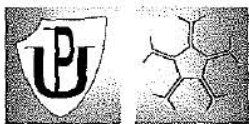
Autor prokázal schopnost kriticky posoudit naměřená data k čemuž použil rozsáhlé statistické testování, které v některých úsecích téměř zastínilo vlastní biologické sdělení. Ze sedmi vytyčených výzkumných otázek byly všechny zodpovězeny. K otázce číslo sedm bych pouze podotknul, že její formulace již na samém počátku definovala odpověď tak, jak ji je možné nalézt na konci disertační práce, neboť výsledky studia infekce a ovlivnění jejího průběhu v *in vitro* modelu založeném na jedné buněčné populaci a oslabeném kmenu bakterie nemohou být dostatečným opodstatněním pro jakoukoliv klinickou aplikaci ale, jak autor správně podotkl, mohou přispět k vytvoření komplexnějších a realitě více relevantních modelů budoucích.

MUDr. Novosad je spoluautorem dvou původních prací v časopise s IF, sedmi původních prací v recenzovaných časopisech a čtrnácti přehledových prací v recenzovaných časopisech. Z toho u osmi prací je uveden jako první autor.

Prosím, aby jako součást obhajoby disertační práce byly odpovězeny tyto otázky:

1. Jaké plánujete další modifikace při *in vitro* modelování průběhu infekce *F. tularensis*?
2. Na straně 129 autor uvádí: Statisticky významně rovněž narůstající produkce NO ve 24. hodině zvyšuje šanci eliminace infekce (vzestup o $10 \mu\text{M/l}$ zvyšuje uvedenou šanci 1,2x - ODDS ratio). Jaký je tedy nárůst šance při vzestupu NO o $10 \mu\text{M/l}$?

Závěrem lze konstatovat, že předložené dílo splňuje všechna kritéria kladená na disertační práci v biomedicínských oborech. Autor prokázal nejen schopnost samostatné vědecké činnosti, ale i schopnost získané výsledky objektivně posoudit a vyvodit odpovídající



Ú S T A V I M U N O L O G I E
LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY PALACKÉHO
A FAKULTNÍ NEMOCNICE V OLOMOUCI

Lékařská fakulta
Hněvotínská 3
775 15 Olomouc

Fakultní nemocnice Česká republika
I.P.Pavlova
775 20 Olomouc

Tel: +420 585632752
Fax: +420 585632763
Mail: novotnam@tunw.upol.cz

závěry. Úroveň zpracování i prezentace získaných dat svědčí o velmi dobrých teoretických i praktických znalostech doktoranda. Na základě uvedených skutečností konstatuji, že se jedná o zdařilé vědecké sdělení, a doporučuji proto disertační práci MUDr. Jakuba Novosada k obhajobě s tím, aby mu byl v případě jejího úspěšného průběhu udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph.D. podle § 47 Zákona o vysokých školách c. 111/98 Sb.

Doc. MUDr. Mgr. Milan Raška, Ph.D.