

Oponentský posudek na disertační práci

RNDr. Aleše Neuwirtha

DEFENSINS AND AUTOIMUNITY: EMERGING α -DEFENSIN BASED MODELS TO STUDY MECHANISMS UNDERPINNING AUTOIMMUNE PROCESSES

Disertační práce Aleše Neuwirtha je věnována atraktivnímu tématu α -defensinů ve fyziologii i patofyziologii imunitního systému. Práce se svým zaměřením pohybuje na pomezí základního výzkumu a klinických aplikací, obsahuje velké množství prioritních dat získaných pomocí pokročilých metodik buněčné a molekulární biologie. Svým rozsahem, formátem a kvalitou odvedené experimentální práce předložený dizertační spis splňuje kritéria kladená na absolventy doktorského studia v rámci Doktorských studijních programů v biomedicině/studijního programu Imunologie. Práce je psána solidní angličtinou, bohužel obsahuje poměrně vysoké množství stylistických neobratností a překlepů, což je v kontrastu s kvalitou získaných experimentálních dat.

Dizertační práce Aleše Neuwirtha je členěna na dvě části - krátkou teoretickou pasáž uvádějící do problematiky defensinů, granulocytů, centrální tolerance, APECED a diabetu 1. typu následovanou experimentálními daty v několika formátech. První tematika („Contribution of eosinophils to the mechanism of central tolerance“) je zpracována jako klasická kapitola a obsahuje velice zajímavá překvapivá data určená k brzké publikaci, následují čtyři vložené práce v publikačním formátu, tři z nich již vyšlé, poslední submitovaná. Všechny vyšlé práce jsou společně tematizované diabetem 1. typu ve velice zajímavých souvislostech (korelace s produkcí myeloidních defensinů eozinofily, unikátními projevy u jednovaječných čtyřčat, studiem komplexních expresních profilů u pacientů a příbuzných pacientů s diabetem). Na konci dizertační práce jsou všechny získané výsledky společně diskutovány a uváděny do širšího kontextu. Tato část práce jasně ukazuje na schopnost kritického myšlení uchazeče o doktorský titul v kontextu moderní imunologie.

K práci bych měl několik formálních i faktických dotazů:

- 1. Jaký je osud publikace připravované k odeslání a práce již submitované.*
- 2. Jaký je váš podíl na jednotlivých publikacích (metodicky, sepsiváním prací, plánováním a analýzou jednotlivých experimentů).*
- 3. V připravované publikaci „Contribution of eosinophils to the mechanism of central tolerance“ je jednoznačně prokázána přítomnost eozinofilů/exprese myeloidního α -defenzinu v thymu, korelovaná s resistencí k diabetu u krys. Jaká by mohla být mechanistická funkce α -defensinů v thymu? Jako roli pro eozinofily v thymu navrhuje, že mění nastavení citlivosti (thresholdu) pro pozitivní selekci T-lymfocytů, jak si to konkrétně představujete? Existuje nějaký fylogenetický pattern pro funkci eozinofilů v thymu?*
- 4. Velice překvapivým zjištěním je komplexní změna transkripčního profilu u příbuzných pacientů s diabetem 1. typu. Existuje podobná studie se srovnatelnými výsledky u jiné lidské patologie? V práci konstatujete, že studium komplexních transkripčních profilů je vhodnou technikou pro predikci tohoto autoimunitního onemocnění. Je něco takového v klinické praxi skutečně testováno/používáno?*
- 5. V jedné z prací věnovaných studiu příčin vzniku diabetu 1. třídy není možné si nepovšimnout unikátního souboru studovaných subjektů – jednovaječných čtyřčat. O jak unikátní situaci se jedná? Existují práce využívající podobné soubory pro*

studium lidských patologií? Diabetes se projevil u dvou ze čtyř studovaných dětí, existují nějaká recentní data o progresi/absenci projevů u zbývajících dětí? Byla provedena u souboru čtyřčat studie komplexního expresního profilu?

Publikační aktivita autora práce:

Součástí předložené disertační práce je trojice článků již publikovaných v kvalitních biomedicínských časopisech, v jednom případě je Aleš Neuwirth prvním autorem. Dále je A. Neuwirth je spoluautorem dalších 7 prací s imunologickou a funkčně-histologickou tematikou. Celkem je k datu podání disertační práce spoluautorem 11 prací publikovaných v mezinárodních časopisech s recenzním řízením, z toho u dvou prací je prvním autorem. Další dvě připravované/submitované prvoautorské publikace jsou tematizované v předložené disertační práci. Jako celek je publikační aktivita uchazeče dostatečným předpokladem pro udělení titulu PhD přičemž mého názoru ty nejzajímavější výsledky zatím ještě čekají na publikování.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem doporučuji disertační práci Aleše Neuwirtha k obhajobě a kladnému hodnocení členy Oborové rady doktorského studia studijního programu Imunologie.

V Praze 5.9.2012

Doc. RNDr. Jan Černý, PhD.
Katedra buněčné biologie
PřF UK v Praze