

**Posudek školitelky na disertační práci Mgr. Yahyi Sohrabiho:*****Leishmania tropica*: immunopathology and genetic control**

Mgr. Yahya Sohrabi předložil disertační práci „*Leishmania tropica*: immunopathology and genetic control“, ve které prezentuje své výsledky získané během doktorandského studia. V kvalitně a široce vypracovaném Úvodu podrobně vysvětluje teoretická východiska své práce, v části Materiál a metody popsal použité experimentální postupy. V oddílu Výsledky autor rozebírá tři publikované práce a jeden připravovaný manuskript. Diskuse interpretuje získané údaje a srovnává je s výsledky jiných laboratoří. Práce je zpracována velmi pečlivě a jen ojediněle se do ní vloudily menší grafické nepřesnosti.

Doktorand se ve své disertaci zabývá třemi hlavními úkoly: vytvořením definovaného zvířecího modelu pro kožní a viscerální patologii působenou parazitem *L. tropica*, zmapováním genů vnímavosti k *L. tropica* a charakterizací buněk, které zodpovídají za protektivní imunitní odpověď ke kožní leishmaniáze, působené parazitem *L. major*.

Hlavní část dizertace se zabývá studiem imunitní odpovědi k *L. tropica*. Tento parazitický prvek působí bolestivé a pomalu se hojící kožní vředy a může pronikat i do vnitřních orgánů. Teprve nedávno začala být věnována pozornost četnosti výskytu lidské choroby způsobené *L. tropica* a mechanismům imunitní odpovědi k této infekci, ale výzkum byl brzděn tím, že se myši nedařilo infikovat. Významným výsledkem dizertace je proto vytvoření nového definovaného modelu pro studium vnímavosti k onemocnění způsobeného tímto parazitem. Využití rekombinantních kongenních kmenů myši vedlo k ustavení infekce a k vytvoření prvního genetického modelu jak pro kožní, tak viscerální patologii.

Doktorand analyzoval průběh infekce u rodičovských kmenů BALB/c a STS, a u osmi rekombinantních kongenních kmenů, které nesou různé kombinace 12.5% genů kmene STS na pozadí genomu BALB/c. Nalezl a popsal kmeny CcS-16 a CcS-9, které vyvíjejí podobné symptomy kožní a viscerální choroby, jež jsou pozorovány při infekci *L. tropica* u člověka, a mají tedy translační potenciál.

Práce Y. Sohrabiho také otevřela první pohled na genetickou architekturu vnímavosti k *L. tropica*. U kmene CcS-16 zmapoval a podrobně popsal unikátní efekty 8 *Ltr* (*Leishmania tropica* response) lokusů, přičemž lokus *Ltr1* byl zmapován s přesností na 3.91 Mbp. Ukázal, že různé symptomy choroby jsou kontrolovány různými kombinacemi genů hostitele. Průběh infekce *L. tropica*, přítomnost různých patogenních drah a výsledek infekce jsou silně ovlivněny genomem hostitele. Pět lokusů *Ltr* loci ko-lokalizuje s lokusy, které kontrolují vnímavost k *L. major*, tři lokusy jsou specifické pro odpověď k *L. tropica*. Tato práce tak položila základ k identifikaci genů hostitele, které jsou zodpovědné za specifické symptomy choroby indukované různými druhy *Leishmania* a přispěje k pochopení mechanismů patogeneze leishmaniázy. Předložená práce tak představuje první identifikaci genetických lokusů kontrolujících vnímavost k infekci *L. tropica* u jakéhokoliv živočicha.

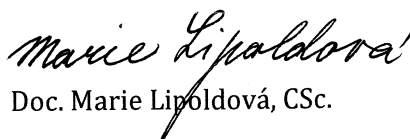
Model může být také využit k testování nových léků a vakcín proti leishmaniáze.

Mgr. Y. Sohrabi se podílel i na analýze ochranné odpovědi k patogenu *L. major* u člověka, která ukázala, že paměťové CD8<sup>+</sup> T buňky jsou u lidí, kteří prodělali leishmaniázu, hlavním zdrojem IFN $\gamma$ .

Mgr. Y. Sohrabi zvládl široké spektrum molekulárně-biologických, imunologických a parazitologických metod. Má dobrý přehled o sledované problematice. Podílel se i na výchově bakalářských studentů a altruisticky jim předával svoje znalosti. Výsledky disertace publikoval ve třech pracích v prestižních vědeckých časopisech a prezentoval je na několika konferencích. Doktorand má předpoklady jak pro samostatnou, tak jak pro týmovou vědeckou práci. Nespokojí se s povrchním studiem problematiky, ale snaží se poznat podstatu biologických dějů.

Doporučuji přijetí předložené disertační práce jako podkladu k udělení vědeckého titulu PhD.

V Praze dne 30. 5. 2014

  
Doc. Marie Lipoldová, CSc.

školitelka