



Oponentský posudek dizertační práce

„Úloha proteinázami aktivovaného receptoru 2 v patogenezi neurodegenerativních onemocnění“.

Autor: MUDr. Zdeněk Rohan, Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Oddělení patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice, Praha

Studijní program: Biologie a patologie buňky

Školitel: doc. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.

Oponent: prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D., I. patologicko-anatomický ústav, FN u sv. Anny v Brně, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita

Obecná charakteristika práce a hodnocení publikací, které jsou její součástí:

Dizertační práce MUDr. Zdeňka Rohana je předkládána jako komentovaný soubor celkem pěti prací, které zpracovávají problematiku role proteinázami aktivovaných receptorů (PARs) v patogenezi nemocí centrálního nervového systému (CNS) a částečně v patogenezi nádorových onemocnění. V teoretickém úvodu je na celkem 49 stranách pojednáno o struktuře a mechanismech aktivace PARs, signalizaci a regulaci aktivity PARs, úloze PARs v patofyziologii základních orgánových systémů, roli PARs v CNS. V závěru teoretického úvodu jsou shrnuty terapeutické aspekty problému, možnosti využití modulace aktivity PARs a proteináz v léčbě nenádorových i nádorových onemocnění. Přehled literatury je velmi obsažný, korespondující se složitostí problematiky. Cíle práce jsou jasně a přehledně definovány v pěti bodech a vycházejí z celkem tří pracovních hypotéz, součástí cílů práce je zpracování problematiky komplexity funkce PAR2 v patogenezi nádorových onemocnění a zpracování přehledu problematiky role PARs u neurodegenerativních onemocnění. Z výsledků prezentovaných v dizertační práci vyplývá, že hodnoty koncentrace PAR2 v mozkomíšním moku nelze považovat za marker neuronálního poškození u rychle progredujících neurodegenerativních onemocnění, jejich modulující efekt však nelze vyloučit. Bylo prokázáno, že degenerace glie a neuronů charakterizovaná přítomností inkluzí proteinu TDP-43 u onemocnění motorického neuronu/amyotrofické laterální sklerózy (ALS) je spojena s reakcí oligodrocytů. Autor dizertační práce se svými spolupracovníky jako první



charakterizovali pomocí TPPP/p25 α imunoreaktivních oligodendrocytů oligodendroglialní „status“ ALS. Byla prokázána existence atypické formy mnohotné systémové atrofie charakterizovaná nejen klinickým obrazem, ale i neuropatologicky specifickou topografií patologie α -synukleinu. Tato zjištění byla publikována ve třech publikacích v časopisech s impact faktorem (IF); (BMC Neurology (IF 2,0), Neurodegenerative Disorders (IF 3,5), Acta Neuropathologica (IF 10,7)). Součástí komentovaného souboru prací je i publikovaná přehledová práce o problematice PARs u neurodegenerativních onemocnění a ve formě dopisu editorovi publikovaná diskuze o úloze PAR2 v patogenezi karcinomů pankreatu v časopisech s IF (Current Alzheimer Research (IF 3,8), Journal of Pathology (IF 7,4)). Vysoká kvalita jmenovaných časopisů, v nichž byly výsledky prezentované dizertační práce publikovány, koresponduje s vysokou kvalitou zpracování problému autorem dizertační práce a jeho spolupracovníků. Prvoautorství přísluší autorovi dizertační práce u čtyř jmenovaných prací.

Autor dizertační práce je dále autorem či spoluautorem dalších sedmi prací publikovaných v časopisech s IF, tří prací publikovaných v recenzovaných časopisech bez IF a autorsky se podílel na pěti monografických publikacích.

Formální úprava a jazyková úroveň práce:

Nejen po obsahové, ale i po formální stránce vysoce kvalitně zpracovaná dizertační práce. Jazyková úroveň práce velmi vysoká, v práci se téměř nevyskytují překlepy.

Význam dizertační práce:

Předkládaná dizertační práce komplexně zpracovává problematiku role PARs v patogenezi nemocí CNS a částečně i nádorových onemocnění. Rozšiřuje a částečně mění pohled na patogenezi neurodegenerativních onemocnění, přináší nové poznatky o významu gliálních elementů v patogenetických mechanismech neurodegenerativních onemocnění. Autor dizertační práce se svými spolupracovníky jako první popsal tzv. oligodendroglialní „status“ ALS. Práce přinesla významné informace o recentně popsané atypické formě mnohotné systémové atrofie ve vztahu k patologii α -synukleinu. Získané informace přispívají nejen k objasnění patogeneze neurodegenerativních i jiných onemocnění, ale mohou být i základem



terapeutických aplikací s využitím modulace aktivity proteináz a PARs farmakologickými přístupy.

Připomínky a dotazy:

K práci nemám žádné kritické připomínky. Autorovi dizertační práce bych položila následující dotazy:

- Mohl byste blíže vysvětlit hypotézu takzvaného „prion-like“ šíření patologicky konformovaných proteinů se zaměřením na „prion-like“ chování α -synukleinu?
- V práci je zpracována problematika možného terapeutického využití aktivace či inhibice PARs a proteináz. Jediným dosud schváleným preparátem je vorapaxar, inhibitor PAR1, indikovaný v rámci prevence trombembolické nemoci. Na základě recentních studií, je v dohledu nějaká další konkrétní možnost resp. možnosti terapeutického využití modulace aktivity PARs a proteináz v klinické praxi?

Závěr:

Předloženou dizertační práci hodnotím jako vysoce kvalitní, prokazující schopnost autora samostatně tvořivě vědecky pracovat, analyzovat a interpretovat dosažené výsledky. Výsledky prezentované v dizertační práci byly publikovány výhradně v periodících s IF. Celková publikační aktivita autora dizertační práce je pro absolventa doktorského studijního programu nadstandardní.

Práce splnila požadavky kladené na dizertační práci a doporučuji ji proto k obhajobě. Současně doporučuji, aby byl po úspěšné obhajobě autorovi dizertační práce udělen titul Ph.D.

V Brně dne 29. 3. 2016

Markéta Hermanová



MASARYKOVA UNIVERZITA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA
Kamenice 5, 625 00 Brno
IČO: 00216224
DIČ: CZ00216224

I. patologicko-anatomický ústav
Pekařská 53
656 91 Brno

prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.

I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

tel. +420543183218

fax. +42043182002

e-mail: marketa.hermanova@fnusa.cz