

Oponentský posudek disertační práce

Mgr. Jany Cinové

Úloha monocytov v patogenetických mechanizmoch celiakie

Disertace byla vypracována v laboratoři zabývající se studiem patogeneze a diagnostiky celiakie již po řadu let. Školitelka je mezinárodně uznávanou odbornicí v této oblasti. Kandidátka tedy měla pro řešení zadaného tématu optimální podmínky. Výsledky její práce významně přispěly do mozaiky našich vědomostí o patogenezi celiakie, která je poměrně častým a společensky závažným onemocněním. Zaměření řešené problematiky je velmi aktuální a je organickou součástí koncepčně pojatého dlouhodobého projektu studia střevních imunologicky podmíněných onemocnění.

Podkladem disertace jsou 4 práce publikované v mezinárodních impaktovaných časopisech, u jedné z publikací je kandidátka první autorkou. Jedna z prací (uveřejněná v Ann NY Acad Sci) je soubornou prací prof. Tlaskalové a kandidátka do ní přispěla svými výsledky. Práce v plném znění jsou hlavní součástí disertace. Jsou doplněny literárním úvodem, shrnutím výsledků, celkovou diskusí, závěry a seznamem literatury. Cíle práce jsou jasně formulovány a je nutné konstatovat, že byly splněny.

V úvodu je pojednáno jednak o studovaném onemocnění, jednak o slizniční imunitě. Je to pole velmi široké a protože úvod není příliš dlouhý, nevyhnula se autorka některým nepřesnostem a zjednodušením (Např.: „Sliznice čeva je anatomicky tvorená jednou vrstvou epitelových buniek a v nej přítomných imunitných bunkách.“ – tato vrstva však predstavuje jenom jednu část sliznice.)

Výsledky se týkají zejména úlohy lidských makrofágů v patogeneze celiakie. Jsou velmi dobře interpretovány v návaznosti na předchozí výsledky laboratoře týkající se myších makrofágů. Bylo dosaženo velmi významných výsledků odhalujících mechanismus působení makrofágů při rozvoji zánětu a poškození střevní sliznice u celiakie. Pozoruhodné jsou rozdíly v působení celého gliadinu, gliadinových peptidů a peptidů jiných potravinových antigenů. Gliadinové peptidy mají unikátní vlastnost aktivovat makrofágy u zdravých dárců a ve zvýšené míře u pacientů s celiakií. Byla prokázána i závislost reaktivity makrofágů na genetickém pozadí. Byly popsány projevy aktivace makrofágů (tvorby cytokinů a chemokinů) gliadinovými peptidy jak u různě zralých makrofágových liniích tak u makrofágů izolovaných

z krve zdravých a nemocných dárců. Částečně byla charakterizována účast NFκB při aktivaci. Výsledky jsou velkým přínosem pro poznání způsobu účasti přirozené imunity při rozvoji celiakie a přinášejí řadu podnětů pro další studium. Velmi naléhavé jsou otázky, co působí unikátní stimulační vlastnosti gliadinových peptidů a jak jsou tyto peptidy buňkami přirozené imunity rozpoznávány.

K disertaci jsou připojeny i výsledky týkající se analýzy cytokinového složení lidského mateřského mléka pomocí proteinových mikroarrayí na základě poznatku, že kojení ovlivňuje pozdější rozvoj celiakie (prokázáno na krysím modelu). Byly popsány i v mateřském mléce dosud neprokázané cytokiny a růstové faktory. Tato práce má však vzhledem k celiakii spíše přípravný a metodický charakter. K charakterizaci významu kojení pro rozvoj celiakie by bylo třeba dlouhodobého klinického sledování kojených nebo nekojených dětí a srovnání složení mléka matek u jejichž dětí se celiakie později vyvinula nebo nevyvinula.

Disertace byla vypracována na základě využití řady adekvátních metod, mnohých značně náročných. Pestrost metod nám dává představu o kandidátské laboratorní erudovanosti.

Důležitou roli při stimulaci makrofágů gliadinovými peptidy hraje IFN-γ, který je dominantním cytokinem při rozvoji celiakie. Při interpretaci výsledků je zdůrazňována jeho tvorba T buňkami při rozvoji onemocnění. Byla brána při aktivaci makrofágů gliadinovými peptidy někdy v úvahu také možná úloha IFN-γ tvořeného NK buňkami?

ZÁVĚR

Disertace přináší prioritní výsledky, které velmi přispívají k poznání patogeneze celiakie a byly publikovány v mezinárodních časopisech. Autorka prokázala schopnost tvůrčí vědecké práce a teoretickou i metodickou erudici. Doporučuji, aby byla práce přijata jako podklad pro udělení vědecké hodnosti PhD.

Doc. MUDr. Ludmila Prokešová, CSc

Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK

V Praze 27. 7. 2007