

## **Oponentský posudek na dizertační práci Mgr. Jany Cínové nazvanou “Úloha monocytů v patogenetických mechanismech celiakie“**

Mgr. Jana Cínová předložila disertační práci, ve které shrnuje své výsledky získané během jejího studia celiakie. Práce je založena na 4 publikacích v impaktovaných mezinárodních časopisech, z nich na jedné je doktorandka prvním autorem. Celý soubor prací představuje významný příspěvek v procesu poznávání mechanismů a projevů závažného klinického onemocnění, jakým je celiakie.

Autorka vypracovala svou disertační práci v laboratoři, která se studiem celiakie dlouhodobě zabývá a tak měla možnost navazovat na práci své školitelky a doktorandů, kteří obhájili dizertační práci před ní. Mgr. Cínová rozšířila tento výzkum o studium role monocytů a makrofágů v patogenetických mechanismech celiakie a zaměřila se hlavně na odpověď monocytů na stimulaci hlavními autoantigeny odpovědnými za vyvolání tohoto onemocnění. Využitím monocytárních linií o různém stupni diferenciaci a izolovaných krevních monocytů ukázala, které antigeny a které epitopy tyto buňky rozpoznávají a jakou formou odpovědi reagují. Ve svém výzkumu doktorandka používala metody jak molekulární, tak i buněčné biologie.

Předložená disertační práce je standartně dělena na přehledný úvod shrnující současný stav poznání v dané oblasti, vytyčení cílů, stručný přehled dosažených hlavních výsledků a na diskuzi, kde autorka důkladně konfrontuje vlastní nálezy s literárními údaji. V práci pak následuje přehled vlastních publikací, rozsáhlý literární přehled a součástí disertační práce jsou výtisky publikací autorky.

Mezi hlavní cíle disertační práce patřilo analyzovat účinek gliadinu a jeho peptidů na produkci cytokinů a chemokinů monocyty a charakterizovat aktivační signální dráhy. Podařilo se ukázat, že produkce cytokinů po stimulaci gliadinem závisí na stupni diferenciaci monocytů a že monocyty od pacientů s celiakií odpovídají silnější reakcí než monocyty od zdravých dárců. Významný je také příspěvek ke studiu role IFN- $\gamma$  při regulaci aktivace monocytů. Na molekulární úrovni se autorce podařilo ukázat roli transkripčního faktoru

NF- $\kappa$ B při přenosu signálu po stimulaci gliadinem. Kromě toho autorka participovala při studii vlivu kojení a mateřského mléka na vznik celiakie.

Publikace, na kterých je předložená disertační práce založena, již prošly náročným oponentním řízením a tak k nim nemám další připomínky. Jen pro diskuzi bych měl k doktorandce následující dotazy:

1. Na str. 25 uvádí, že spontánní produkce IL-8 monocyty aktivních pacientů s celiakií a pacientů léčených bezlepkovou dietou je významně vyšší než u zdravých osob. Data však ukazují, že produkce IL-8 u pacientů na bezlepkové dietě je téměř 2x vyšší než u aktivních pacientů. Je to náhoda a nebo to něco naznačuje?
2. Odpovídá produkce cytokinů po stimulaci gliadinem a jeho peptidy pozorovaná u monocytárních linií odpovídavosti heterogenní populace periferních monocytů? Jinými slovy, když monoklonální buněčná linie odpovídá na určitý peptid, tak na tento peptid odpovídají i monocyty a opačně?
3. Práce se nazývá „Úloha monocytov v patogenetických mechanismoch celiakie“. Mohla by autorka krátce shrnout, jakou úlohu v patogenezi celiakie monocyty hrají?

Drobné chyby v citacích, které téměř pravidelně doprovázejí dizertační práce (např. na str. 27 je citace Ogra 1999, v seznamu literatury je Ogra et al., 1999), nesnižují celkovou snahu o pečlivost a kvalitu vypracované práce. Celkově je možné konstatovat, že předložená dizertační práce přináší nové poznatky, je přehledně zpracovaná a tak ji plně doporučuji k přijetí. Mgr. Jana Cínová prokázala během svého doktorského studia schopnost samostatné vědecké práce, zvládla celou řadu experimentálních a diagnostických metodik a dosáhla mnoha nových poznatků, které úspěšně prezentovala na domácím a mezinárodním vědeckém fóru a zpracovala do publikací v mezinárodních časopisech a pro disertační práci. Proto doporučuji přijetí předložené dizertační práce jako podkladu k udělení titulu PhD.

V Praze dne 7. 8. 2007.

Doc. RNDr. Vladimír Holáň, DrSc.