

Oponentský posudek

Diplomová práce: **Souvislost mezi reaktivitou imunitního systému a kvalitou tělesného pachu u člověka**

Autorka: **Dagmar Schwambergová**

Praha 2018

Posudek vypracoval: RNDr. Michal Vinkler, Ph.D., Katedra zoologie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy

Anotace:

Každého mikrosmatického živočicha musí nezbytně fascinovat percepce pachu a jeho signální funkce u jedinců, kteří jsou schopni pachy využívat. Hlavním cílem předložené práce proto je zjistit, zda jsou lidé schopni na základě pachu získat informace o imunologické reaktivitě jiného jedince, což je schopnost, která byla ukázána u jiných druhů savců. Autorka této diplomové předkládá tři typy výsledků získaných na datovém souboru 21 mužů: i) vztahy mezi jednotlivými parametry pachu a jejich změny před a po vakcinaci vybranými antigeny, ii) vliv míry reaktivity imunity (produkce protilátek) na kvalitu tělesného pachu a iii) vztah mezi hormonální regulací a vybranými aspekty imunitní obrany jedince. Celá práce má charakter pěkné pilotní studie naznačující kýžený směr dalšího výzkumu v této oblasti.

Formální stránka práce:

Diplomová práce **Dagmar Schwambergové** s názvem „**Souvislost mezi reaktivitou imunitního systému a kvalitou tělesného pachu u člověka**“ je sepsána na 71 stranách s přílohou dalších deseti stran. V rešeršním úvodu práce, který zahrnuje 24 stran, autorka stručně shrnuje strukturu lidské imunity, vlastnosti a funkci pachu a popisuje ekologické hypotézy předpokládající souvislost mezi imunitou a pachovou signalizací. Na začátku metodiky (13 stran) se pak skrývají cíle a hypotézy práce (*Proč pod metodikou?*), na které navazují v přiměřeném rozsahu výsledky (10 stran), diskuse (10 stran) a závěr (2 strany) Práce obsahuje v seznamu literatury celkem 252 citací, z nichž 7 odkazuje na webové zdroje, příbalové letáky léčiv či učebnice.

Celá práce je psána přehledně a srozumitelně, bez většího množství překlepů a chyb (byť ty tam, jako v prakticky každém rukopisu, samozřejmě jsou). Vizuálně působí práce uspořádaně, formátování je zdařilé.

Výběr některých drobných formálních nedostatků:

- Chybí vysvětlení některých zkratk (např. PRR či PAMP na str. 3)
- Překlepy a další pravopisné chyby: např. str.1 „svědčito“, str. 4 a dále „T-lymfocyt“ (správně je T lymfocyt – v angličtině s pomlčkou pouze adjektivum), dole na str. 6 chybí kus věty („Vyvažování...“), špatná formulace a rozdělení věty na str. 16 a 18
- Některé popisy nejsou výstižné: např. na str. 36. píšete „Využit k tomu byl Shapirův-Wilkův a Kolmogorovův-Smirnovův (jednovýběrový) test, v kterých sledujeme, zdali hodnota p není nižší než 0,05“. To není princip testu, pouze odkaz na využití konvenční hranice pro signifikanci.

Obsahová stránka práce:

Vzhledem k tomu, že oponuji již druhou závěrečnou práci studentky, vžívám se pomalu do role jejího životního oponenta a z této pozice si dovolím několik dobře míněných kritických poznámek, jejichž cílem není dokázat chyby a vady, ale napomoci dalšímu rozvoji studentky a její práce (otázky, které se mohou v textu vyskytovat jsou pro přehlednost označeny *kurzívou*):

V popisu fungování imunity v úvodu se vyskytují formulační neobratnosti a nepřesnosti, z nichž pak text nabývá poněkud zavádějící význam – např. rozpoznání vlastních a cizích struktur (str. 4) nezajišťuje MHC (antigen prezentující molekula), ale selekce T buněk (buňky se „učí“ nereagovat na vlastní tým, že cca. 98% z nich kvůli autoreaktivitě pomře); IL-2 není ani tak prozánětlivý cytokin, jako růstový faktor T buněk; s ohledem na roli IL-13 v alergických reakcích bych ho nepopsal úplně jako „tlumivý“, atp. Ačkoliv se zoologovi zkoumajícímu lidské chování tyto drobné rozdíly ve výkladu mohou zdát nepodstatné, zkrslují celkový obrázek o vztazích mezi různými komponentami imunity a ve výsledku mohou vést ke zjednodušení podstaty problému, které se pak odrazí na interpretaci zjištěných skutečností. Nedá mi to a rýpnu si v této souvislosti do starého osvědčeného problému rozdílnosti náhledu ekologů a imunologů: ve své práci často hovoříte o imunokompetenci, ale přitom neuvádíte jasnou definici tohoto (zdá se klíčového) termínu, která by nebyla v konfliktu se skutečnostmi, které v úvodu popisujete (str. 6-11). *Jaká tedy je definice imunokompetence?*

V některých pasážích úvodu (str. 7-8) se míchá dobře podložená evidence o existujícím pohlavním výběru na základě znaků spojených s maskulinitou s předpoklady (hypotéza) o propojení s imunitou, z čehož je vyvozen závěr, že „Imunokompetence je jedním z důležitých znaků, které jsou v pohlavním výběru preferovány.“, což ale úplně neodpovídá momentálně existujícím dokladům (my bychom chtěli, aby to tak bylo, ale jestli to tak je zatím přece jenom nevíme). Podobně v kapitole o významu testosteronové negativní regulace imunity celý text začíná popisem „zjevného“ (str. 9) vztahu a teprve později se evidence překlápí do roviny možného vztahu na hraně signifikance, dále úplné absence spojitosti (začátek strany 11) a nakonec dokonce do pozitivního vztahu mezi testosteronem a imunitou (konec strany 11) – pro čtenáře je takový vývoj dějové linky textu matoucí zejména proto, že první část působí suverénně a jednoznačně. Podobně rozporuplný je i popis rozpoznávání pachu partnerů na str. 18, kdy ve druhém odstavci stojí, že neexistuje (Porter et al. 1985), zatímco v následujícím třetím odstavci je existence tohoto fenoménu dokladována. Konečně stejně rozporuplná je v tomto směru místy i rétorika diskuse, kde se např. píše (str. 48), že se vliv reaktivity imunitního systému na tělesný pach neukázal, a proto může být „slabý“ (spíše bych tady zapochyboval, zda tedy vůbec existuje).

V práci operujete s pojetím optimalizace investic do imunity (např. na str. 7), přesto intuitivně očekáváte lineární vztahy, které maximalizují atraktivitu nejvíce odpovídajících jedinců (např. hypotézy na str. 25). *Nač by měl jedinec produkovat nejvíc protilátek tam, kde jich stačí málo? Co se stane, když jedinec reaguje na imunologický podnět nepřiměřeně moc?*

Klíčovým předpokladem práce je hypotéza, že vyvolaná imunitní reakce změní pach jedince, který se stane příjemci signálu méně příjemný. Tady vidím určitou logickou svízel – jedinec se s patogeny potkává celý život a prakticky neustále imunitní systém na něco reaguje. Pokud reakce proběhne, aniž jedinec skutečně (klinicky) onemocní (tj. stane se infekčním), proč by mělo být pro okolní jedince výhodné takovýto proces registrovat? Očkovaný jedinec je přece jenom stále „zdravý“, neinfekční a očkování samo o sobě nespíš není důvod pro podání žádosti o rozvod z důvodu partnerské inkompatibility. Naopak, jedinec, který se

nakazil (byl infikován), ale neonemocněl (je schopný reprodukce a není infekční) má imunitu odpovídající požadavkům daného ekologického kontextu a měl by být proto preferován.

Několik poznámek mám k metodice. Práce se zaměřuje pouze na pokusné protilátky mimikující infekce, ale chybí zde analýza celkového množství protilátek v krvi, resp. kvantifikace protilátek proti nějakým neškodným antigenům či škodlivým autoantigenům = kontrola (někteří jedinci mohou mít celkově zvýšenou hladinu protilátek obecně).

Hladiny stresových hormonů se při stresu rychle mění. Pokud zvážíme analýzu kortizolu z odebrané krve – není odběr krve sám o sobě stres, na který se tělo připravuje, už když jde člověk k lékaři?

Statistické zpracování dat sestává z poměrně velkého počtu jednoduchých testů. Popis provedené statistiky ovšem není úplně jednoznačný. S ohledem na veliký počet testů vzhledem k velikosti datasetu - *jakým způsobem jste pracovala s Bonferroniho korekcí zmíněnou na str. 36? Co znamená „korekce odlehých bodů“ zmiňovaná v popiskách obrázků (Graf 11-15)?* Pokud hodnocený soubor mužů obsahoval doposud neočkované jedince i jedince s očkováním starším 10 let, měly by být tyto kategorie statisticky hodnoceny – jak uvádí autorka v diskusi, paměťové buňky mohou přežívat desítky let.

Vzorky každého dárce před a po vakcinaci hodnotily různé skupiny hodnotitelek (str. 35) – to je škoda, protože pak není možné použít statistiku párového srovnání, kterou jste mimochodem patrně při statistickém zpracování dat použila (str. 36) – je to totéž, jako kdybyste měla porovnat růst délky končetiny, ale pro každé měření byste si vzala pravítko s jinou stupnicí = data netvoří páry, protože „metodika“ měření je u obou hodnot v páru jiná. Možná proto také výsledky v tomto směru nic neukázaly.

Navzdory nízkému počtu hodnocených jedinců (n=21) nepovažuji tuto práci po stránce úsilí za nenáročnou. Také proto mi v práci poněkud chybí přehled úkonů, které dělala studentka sama a těch, které dělalo více lidí, popř. které dělalo úplně někdo jiný.

Doplňující otázky:

1. Na několika místech práce se pro srovnání odkazujete na vztah mezi imunitou a atraktivitou tváře: *Jaké znaky se na tváři mohou rychle měnit?*
2. V práci píšete, že jste si zvolila cíl použít jako „marker reaktivity imunitního systému“ ve vztahu k tělesnému pachu protilátkovou odpověď „neboť odpověď protilátek je užitečným a využitelným markerem funkce imunitního systému“. To mi přijde bez dalšího vysvětlení trochu slabý argument. *Můžete prosím popsat jakou máte představu o propojení těchto dvou systémů? (mechanismus, kterým se právě protilátková odpověď projevuje změnou pachu). Vysvětlíte prosím, jak jste to myslela v diskusi (str. 50) s tím, že je protilátková odpověď „dostatečným“ markerem imunitní odpovědi? (dostatečným k čemu? Alergická reakce je také protilátková a jedinci moc nepomáhá.)*
3. Osobně si myslím, že klíčové je čím byl jedinec infikován, jaký typ imunitní reakce tento podnět spustil a v jaké fázi je odpověď měřena. V práci se při diskusi existujících dat z publikovaných prací tyto charakteristiky infekce vzájemně neuspořádaně proplétají a možná tím je také zkreslen celkový obraz vztahů v zrcadle jakési fiktivní univerzální odpovědi. *Na základě Vaší zkušenosti, jak by měla vypadat ideální konstelace imunitní odpovědi, která by se mohla projevit změnami v tělesném pachu? Jak byste tuto imunitní odpověď v příštím experimentu měřila?*

4. *Nakolik je možné, že lidský hodnotitel zkrátka nedokáže odlišit „zdraví“ jako takové od „atraktivity“ a proto hodnotí v obou případech v podstatě totéž, tedy prostě míru (intenzitu) pachu? Nebylo by pak lepší než dělat spoustu dílčích korelací navzájem korelovaných veličin udělat např. analýzu hlavních komponent (PCA) pachových vjemů a teprve s tou dále pracovat?*
5. *Existuje vztah mezi hladinami kortizolu a CRP v krvi?*
6. *Sledoval někdo změny pachu lidí s chronickými imunopatologickými poruchami?*
7. *V práci uvádíte karotenoidy zbarvené ornamenty jako příklad signalizace dobré obrany před patogeny u „imunokompetentních“ jedinců (str. 7). Umíte popsat mechanismus, na jehož základě by mohly být barevné ornamenty a imunita propojeny?*

Závěr:

Přes mé výše uvedené komentáře a poznámky sloužící především k povzbuzení studentčina rozjímání nad taji fungování imunity mohu jednoznačně konstatovat, že předložená práce splnila svůj účel – autorka se naučila využít dostupnou literaturu k přípravě studie, kterou byla schopna provést a následně popsat a vysvětlit její význam v kontextu stávajícího poznání.

Navrhované hodnocení:

Diplomovou práci Dagmar Schwambergové doporučuji k obhajobě a navrhuji známku Výborně.

V Praze dne 4.9. 2018,

Michal Vinkler