



**Oponentský posudek na doktorskou dizertační práci nazvanou
“Mechanismy patogeneze experimentální autoimunitní uveitidy a možnosti
jejich ovlivnění“**

MUDr. Aneta Klímová předložila doktorskou dizertační práci, ve které shrnuje své výsledky získané při zavádění a využití modelu experimentální autoimunitní uveitidy (EAU) v myším modelu. Autorce se podařilo výběrem vhodného kmene myši a optimalizací imunizačního schématu indukovat EAU a tento model pak využít ke studiu imunosupresivních schémat. Toto studium pak rozšířila ve spolupráci s akademickým pracovištěm i na experimentální model bezmikrobiálních zvířat.

Předložená práce je standardně napsaná na 89 stránkách a doplněna kopiemi 4 publikací, z nichž na třech je dr. Klímová první autorkou. Čtvrtá publikace, kde je Dr. Klímová spoluautorkou je v předložené práci ještě ve formě rukopisu zaslaného k publikaci, ale podle informací již také byla přijata do tisku. Práce, kde je dr. Klímová první autorkou, nejsou v časopisech s vysokým impakt faktorem; nicméně splňují požadavky na studenta v doktorském studijním programu. Jednotlivé práce popisují zavádění modelu EAU a úskalí s tím spojená a následně dokumentují využití zavedeného modelu pro testování terapeutického využití mykofenolát mofetilu (MMF), cyklofosfamidu (CPA) a monoklonální protilátky golimumab (proti TNF-alfa). Je ukázáno, že jak MMF, tak i CPA inhibují vývoj EAU a tak mohou být využity k léčbě tohoto autoimunitního onemocnění. Snad nejvýznamnější je poslední práce, kde je dr. Klímová spoluautorkou, a kde je zavedený model využit ke studiu vlivu mikrobiot na rozvoj autoimunitního onemocnění. Kolektiv autorů ukázal, že přítomnost mikrobiální flóry během rozpoznávání autoantigeny reguluje zánětlivou reakci a ovlivňuje vývoj adaptivní imunitní reakce.

Dizertační práce je kvalitně napsaná s minimem překlepů a chyb. Výsledky jsou doplněny 22 obrázky 17 grafy. Práce je zakončena obsáhlým a aktuálním přehledem literatury v dané oblasti, což svědčí o dobré orientaci autorky ve světovém písemnictví. Nicméně, autorka se nevyhnula drobným nepřesnostím, které jistě vyplývají z tradičních nezkušeností v začátku vědecké kariéry. Příkladem jsou výrazy jako např.

- Druhy CD4+ pozitivních lymfocytů (spíše populace nebo typy...)
- Str. 48: T lymfocyty jsou zachyceny v sítnici od 10. dne (spíše jsou detekovatelné..),
- Nejednotné citování zdrojů reagentů (někde uvádí firmu, město, zemi, jinde jen firmu, jinde firmu a zemi, apd),



- Někdy k některým tvrzením dává zcela obecné citace (např. ... vznik autoimunitních onemocnění závisí na vnějších podmínkách... a citace Hořejší a spol., Prof. Hořejší nikdy autoimunity nestudovat, apd.
- Centrifugaci uvádí v otáčkách/minutu, závisí to na centrifuze, správně by mělo být v g.
- Některé obrázky by si zasloužily více vypovídající popis. Např. obr. 12 (a), (b) – co vidíme na obr. (a) a co na (b)?, jiné jsou si velmi podobné (např. obr. 19 a 20).

Nicméně, tyto drobné výtky nesnižují kvalitu předložené dizertační práce. Většina výsledků uvedených v předložené práci je součástí přiložených publikací, které jistě prošly náročným oponentním řízením a tak odpovídají požadavkům na odbornou kvalitu.

K autorce bych měl několik dotazů:

1. Na str. 43 autorka uvádí, že detekce T lymfocytů byla prováděna králičí protilátkou proti lidskému CD3 antigenu... ,na str. 47 však píše, že ... pořízená protilátka proti CD3+ buňkám je syntetický peptid... a dále uvádí, že touto protilátkou detekovala v sítnici aktivované T lymfocyty. Jaký je skutečný původ této protilátky? Protilátka by měla detekovat všechny, i neaktivované T lymfocyty.
2. Jaký je názor autorky na použití imunosupresivních látek? Je MMF účinnější než používaný CPA a může nahradit dnes více používaný CPA? A nebo bude možné použít, podle mechanismu účinku, kombinaci MMF a CPA?
3. Snad nejoriginálnější výsledek je o vlivu mikrobiální flory na vývoj a průběh EAU. Domnívá se autorka, že by bylo možné změnou např. stravovacích návyků nebo ovlivňováním mikrobiot modulovat či dokonce zastavit průběh AU u lidí?

Závěrem je možné říci, že Dr. Klímová prokázala schopnosti samostatně tvořivé vědecké práce, dosáhla nové výsledky, které byly publikovány v časopisech s impaktním faktorem. Tím splnila požadavky na studenta v doktorském studijním programu.

Proto musím konstatovat, že Dr. Klímová naplnila všechny požadavky na vypracování doktorské dizertační práce, získala nové výsledky, které objektivně a kriticky zhodnotila a diskutovala v předložené práci. Proto doporučuji přijetí předložené dizertační práce jako podkladu k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Praze dne 1. 6. 2016.

Prof. RNDr. Vladimír Holáň, DrSc.