

Oddělení pro vědu výzkum
1. lékařská fakulta v Praze
Děkanát
Kateřinská 32
Praha 2
120 00

Oborová rada : experimentální chirurgie

Věc: Posudek disertační práce MUDr. Hany Pácové

Název práce : Sledování výskytu lidského defensinu ve vztahu k buněčnému cyklu ve sliznici dýchacích cest.

Autorka předložila práci o rozsahu 125 stran textu a 15 stran přílohy. Práce je po formální stránce členěna logicky a přehledně do 7 kapitol. Předložená práce vyhovuje formální úpravou nárokům kladeným na disertační práce na Univerzitě Karlově. Práce je doplněna vhodnou obrazovou dokumentací včetně barevných tisků.

Téma, které je předmětem disertace je aktuální. Poznání procesů regulace ve vztahu k fyziologii i patofyziologii imunitní odpovědi může přispět k pochopení vzniku a rozvoje některých patologických stavů. Zajímavý je vztah exprese defensinů a přítomnosti infekce *S. aureus*. Za obzvláště zajímavé lze považovat propojení patofyziologie buňky a jejího vztahu k lokální imunitní odpovědi.

Autorka si zvolila za předmět výzkumu velmi zajímavé molekuly tzv. antimikrobiální peptidy a z nich blíže zkoumala defensiny. Z hlediska metodiky je zajímavé navazující sledování faktorů buněčné proliferace a apoptózy stejně jako dalších cytokinů ve vztahu k expresi defensinů. Tím se autorce podařilo začlenit výsledky zjištěné u defensinů do celkového rámce dějů na buněčné úrovni včetně imunitní odpovědi. Tato volba propojuje jednak děje v průběhu zánětlivé reakce, ale autorkou zvolené cytokiny se účastní, nebo mohou účastnit, i na vývoji nádorů.

V úvodních kapitolách autorka jednoznačně prokazuje hluboké teoretické znalosti histologie a fyziologie horních cest dýchacích. Vyčerpávajícím způsobem popisuje antimikrobiální peptidy s důkladným popisem všech typů lidských defensinů. Velice podrobně probírá i mechanismy jejich funkce. Stejně podrobně pak rozebírá patofyziologii zánětu i nádorové transformace ve vztahu k cytokinům, jimiž se v práci zabývá. Metodika je popsána přehledně a vyčerpávajícím způsobem.

Kapitola výsledky je výborně dokumentována velice reprezentativními fotografiemi. Autorka prokazuje vedle schopnosti zpracovat tkáň i schopnosti zachytit podstatné v publikovatelné podobě, což jistě ocení především morfologové. Prezentace imunohistochemických výsledků je jistě náročná a autorce se podařilo zachytit výsledky jednoznačně. Za přínos této kapitoly považuji zejména zachycení exprese defensinů nejen v nosní sliznici, ale i ve sliznici patrových mandlí. To umožňuje porovnat expresi těchto peptidů v závislosti na rozdílné anatomické lokalizaci a funkci.

Drobnou nevýhodu bych spářoval pouze v tom, že výsledky nejsou vhodné ke statistickým analýzám, a proto jejich interpretace je značně obtížná.

Proto je třeba vyzdvihnout stručnost závěrů, které autorka formulovala. Jde o projev velmi kritického přístupu, a to s ohledem na objem prezentovaných výsledků. V diskusi jsou výsledky porovnány s dosud známými fakty a závěry, které autorka učinila. V této diskusi však je důraz kladen na morfologické aspekty a otázka začlenění do imunologie je méně rozsáhlá. Přesto tato skutečnost neubírá nijak kvalitě práce. Ve vztahu k nosní polypóze je vztah defensinů a infekce studován pouze na modelu *S. aureus*. Otázkou zůstává, zda lze toto zjištění implikovat i na další infekce. Vlastní souhrn a závěry práce jsou stručně a jasně formulované.

K práci mám jen minimální připomínky. Domnívám se, že by bylo vhodné ve větší míře rozvést i výsledky ve vztahu k odpovědi Th1 resp. Th2. Z hlediska mikrobiologického by jistě bylo zajímavé studovat, jaký je vztah dalších bakterií a hladin defensinů.

Práci považuji práci za velmi zdařilou. Téma disertace je aktuální. Použité metody lze považovat za velice invenční.

Práci hodnotím jako kvalitní, kde považuji za přínos autorky propojení základního výzkumu a klinického pracoviště. Na výsledky této práce lze navázat v dalším výzkumu.

Publikace, které jsou přílohou disertace, jsou otištěny v impaktovaných a recenzovaných časopisech. Výčet publikací autora je doložen a dává předpoklad další výzkumné, ale i publikační, aktivity.

Jedná se jednoznačně o velice zajímavou práci, a rád bych položil autorce dvě otázky:

1. Lze reprodukovat některé výsledky defensinů a Th1 odpovědi, lze začlenit defensiny do této Th1 odpovědi?
2. Jaký je vztah mezi zánětem a nádorovou transformací ve sliznici dýchacích cest ?

Závěr: Předložená disertační práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a doporučuji proto, aby byl MUDr. Haně Pácové udělen titul Ph.D., v souladu s platnými předpisy a ve smyslu znění příslušného zákona.

Prof. MUDr. Ivan Šterzl, CSc.

V Praze 12.8.2009

