



### OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE RNDr. MARTINA PALUSE

Název práce: Tick-borne encephalitis – from pathogenesis to therapy

Posudek vypracovala: doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D., katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita Obrany, Hradec Králové

Součástí posudku je předkládaná výše uvedená práce pana doktora Martina Paluse. Rozsah práce je 202 stran. Práci představuje úvodní shrnující komentář k deseti publikacím, předkládaným v plném znění. Příslušné publikace pocházející z let 2009 – 2016 jsou rozděleny do logických kapitol, a článkům předchází autorovo shrnutí dané problematiky.

Odborné publikace, o které se disertační práce opírá jsou všechny experimentálního charakteru, publikované ve vysoce kvalitních zahraničních časopisech s rozsahem IF od 1.998 (Journal of Medical Virology) do 6.344 (Journal of Infectious Diseases). Ve čtyřech případech je pan dr. Palus prvním autorem publikace, u dvou článků je druhým spoluautorem a u zbylých prací se pohybuje na pozicích od třetího místa ve spoluautorském kolektivu dále. Časová osa, po kterou jsou články uveřejňovány ukazuje na řešení problematiky zcela jasně pokračující i do dalších let. Kromě kvality časopisů odrážejících kvalitu odborné práce oceňují i informace o podílu pana dr. Paluse na výzkumu, v rámci každého článku. V neposlední řadě stojí za povšimnutí, že citovanost článků, kde je pan dr. Palus autorem či spoluautorem podle WoS je vyšší než sto.

Předložené publikace se zabývají problematikou klíšťové encefalitidy z hlediska molekulárně biologických a imunologických aspektů, s důrazem na patogenezi virové infekce. Práce jsou vysoce kvalitní a jak vidno z jejich citovanosti čtené, s mezinárodní odezvou. Jedná se převážně o výsledky experimentálních laboratorních prací, které jsou prováděny v součinnosti mezi přírodovědeckou fakultou Jihočeské univerzity, Biologickým centrem Parazitologického ústavu, České akademie věd, Výzkumným ústavem veterinárního lékařství a dále ve spolupráci se zahraničními pracovišti.

Studovaná problematika virulence, molekulární neuropatogeneze, molekulární genetiky viru klíšťové encefalitidy, to vše jsou vysoce aktuální otázky, důležité nejen pro monitorování této nákazy jak v České republice, tak v okolních evropských zemích. Používaná metodika, experimenty a jejich interpretace a vyhodnocení jsou na vysoké úrovni a svědčí o vysoké erudovanosti vědeckého týmu a jednotlivých pracovišť.

Připomínky k obsahu textu nemám žádné. Naopak předkládanou práci považuji svojí úrovní a kvalitou za přesahující požadavky na práci podávanou jako práci disertační v rámci DSP studia.





# FAKULTA VOJENSKÉHO ZDRAVOTNICTVÍ UNIVERZITY OBRANY

## Katedra epidemiologie

Třebešská 1575, 50001, Hradec Králové, Tel.: 973 253 008

### Otázky pro uchazeče:

1. Náš soused – Polsko udává každoročně zhruba o třetinu až polovinu nižší výskyt (včetně oblastí s takřka nulovým výskytem) zachycených případů onemocnění klíšťovou encefalitidou, v porovnání s daty SZÚ České republiky. Jak byste si takovou situaci vysvětlil?
2. Vzhledem k tomu, že se dle publikací zabýváte také Zika virem – jak vidíte možnost přirozeného výskytu tohoto viru v Evropě?

### Závěrečné hodnocení:

**Předložená práce splňuje všechny požadavky kladené na disertační práci. Z výše uvedeného proto doporučuji komisi univerzity v Českých Budějovicích udělit panu doktorovi Martinu Palusovi titul Ph.D.**

V Hradci Králové, 1. prosince 2016

Doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Vanda.bostikova@unob.cz

Katedra epidemiologie  
Fakulta vojenského zdravotnictví  
Univerzita obrany  
Třebešská 1575  
500 01 Hradec Králové

## Referee review of the doctoral thesis:

### RNDr. Martin Palus: „Tick-borne encephalitis – from pathogenesis to therapy“

The doctoral thesis of RNDr. Martin Palus is written in a “cumulative“ way and is based on ten published articles. This very impressive and highly respectable number! Particularly because all of them are published in recognized international journals with impact factors varying between 1.998 and 6.344! RNDr. Palus served as first or second author in six of the papers clearly demonstrating significant role in the performed research.

The thesis is focused on various aspects of tick-borne encephalitis pathogenesis and treatment what is highly relevant and attractive topic. The quality of the research needs no review as it was thoroughly reviewed in respected peer-reviewed journals. It is an outstanding collection of high-quality papers focused on tick-borne encephalitis pathogenesis and treatment. In any case, the thesis covers considerable range of knowledge associated with a broad spectrum of applied laboratory methods and corresponding soft skills. Obviously, during preparation of ten high quality publications, the student had to learn all aspects of scientific work and there is no doubt that he is capable of independent, innovative research in his scientific future.

Because of the cumulative character, the thesis is written in a concise, clear and easy-to-read style. The first part, consisting of the first thirty pages, contains general introduction and is written in concise and informative style. The actual results of the thesis are then presented in the form of the particular manuscripts as they were published but always accompanied by author’s summary. These summaries are very useful for the reader and document author’s ability to clearly formulate major messages of the manuscripts in a concise form. The last part of the work then contains brief general discussion and also includes some future plans. Altogether, the thesis consists of 202 pages divided into four main chapters. The thesis is written in English. Even though it is obvious that it is not author’s mother-language, the readability is very good. The text is easy to follow also for uninvolved reader despite of the difficult topics.

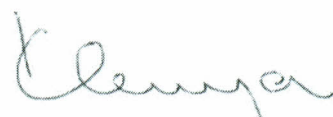
I have few questions for the student which should stimulate the discussion and do not in any way doubt or criticize the obtained data or conclusions.



- In context of the chapter II, do you think that the observed differences between the mouse strains in cytokines and chemokines production in brain are one of the reasons for the different sensitivity or only a consequence of the different sensitivity leading to different virus loads in the brain?
- Regarding your conclusions in chapter III, how would you like to address the functional contribution of the tubule-like structures to TBEV replication in future research in terms of the used methods?
- Within the chapter IV, you observed tubule-like structures also in the infected astrocytes (in addition to neurons described in chapter III). Do you consider them to be the same structures as in the neurons? What is your hypothesis? Are these structures of viral origin? Does the used methodology allow to stain them with virus-specific monoclonal antibodies or polyclonal antiserum?
- In chapter V, you observed that males with TBE had higher levels of MMP-9 than TBE-positive females. Could this be one of the factors leading to sex-specific differences in susceptibility to flaviviral infections mentioned in the Introduction chapter (Andersen et al., 1974) or the observed changes in TBE incidence (mild infections in women might be more likely to be overlooked and might therefore lead to seemingly lower incidence)?

**In my opinion, the thesis is of outstanding quality and fulfills all requirements for a PhD thesis. I fully recommend the thesis for the defense and, after the successful defense, to award RNDr. Martin Palus the academic degree of "Philosophiae doctor" ("PhD.").**

Bratislava, 12. 12. 2016



RNDr. Boris Klempa, DrSc.

reviewer