



Univerzita Karlova	8230
Došlo: 2018-07-19 v 10:31:31	Odbor
Č.j.: UK2LF/93856/2018	Zprac.
Č.dop.: RR590862243CZ	
Listů: 2 Příloh: 0	
Druh: písemné	

U K S L F 1 0 0 0 7 1 3 2 2 3

Prof. RNDr. Blanka Říhová, DrSc.
předseda České imunologické společnosti
Vítězná 1083
142 20 Praha 4

Posudek na disertační práci Mgr. Ivy Truxové

„Imunogenní buněčná smrt a její význam pro biologii a terapii nádorových onemocnění“

Předložená disertační práce vychází z dlouhé tradice vynikajícího pracovního týmu profesora MUDr. Radka Špíška, Ph.D., kterou je zkoumání mechanismu imunogenní buněčné smrti. Tato okolnost nepochybně znamenala pro Mgr. Ivu Truxovou významnou výhodu, neboť pracovala ve výjimečném týmu a mohla se opřít o jeho zkušenosti. Je potěšující, že tuto výhodu využila a předložila velmi kvalitní disertační práci.

Práce je napsána vzorně a je velmi rozsáhlá. Autorka se neomezila jen na komentář k použitým publikacím, ale velmi podrobně čtenáře seznamuje s nejnovějšími poznatky týkajícími se problematiky imunogenní buněčné smrti. Jejím podkladem je šest publikací s velmi dobrým až vynikajícím IF uveřejněných v letech 2014-2017. Mgr. Truxová je u jedné z nich první autorkou. Součástí disertace jsou i dvě přehledové publikace, u jedné z nich je Mgr. Truxová také první autorkou a shrnuje v ní výhody kombinace chemoterapie a vakcinace založené na dendritických buňkách. K obecnému poznání přispěla i dvěma dalšími publikacemi, které se sice věnují stimulaci imunitního systému, jmenovitě T lymfocytům a nádorovému infiltrátu který spoluprotvoří imunitní buňky, ale explicitně se nevěnují imunogenní buněčné smrti.

Je třeba ocenit, že u jednotlivých prací je velmi srozumitelný a obsáhlý souhrn a u většiny (s výjimkou práce „Dendritické buňky připravené v médiu CellGro protokolem zkrácené diferenciaci a aktivované Poly (I:C) za účelem imunoterapie nádorových onemocnění jsou porovnatelné s dendritickými buňkami připravenými standardním 5-ti denním protokolem“) Mgr. Truxová popisuje, jak k práci osobně přispěla. Většinou je to příprava nádorových linií ošetřených vysokým hydrostatickým tlakem (HHP), měření HSP70, HSP90 a CRT na povrchu nádorových buněk pomocí FACS, detekce alarminů typu HMGB1 v supernatantech metodou ELISA, také transfekce myší nádorové linie CT26 siRNA, příprava dendritických buněk, stanovení fagocytózy pomocí FACS a řada dalších metod. Předložená disertace jasně definuje cíle práce a také jaké za nimi stály hypotézy a končí obsáhlou diskuzí a závěrem. Ten

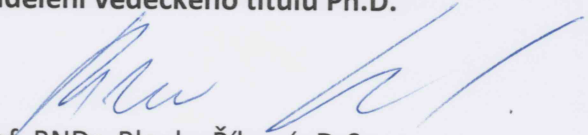
konstatuje, že vědecký tým, jehož je autorka disertační práce součástí, v posledních letech identifikoval vysoký hydrostatický tlak jako induktor imunogenní buněčné smrti a je součástí výrobního protokolu vakcíny založené na dendritických buňkách a určené k imunoterapii karcinomu prostaty, ovárií a plic. Expres kalretikulinu na povrchu maligních buněk a její možná korelace s aktivací specifické protinádorové imunitní odpovědi a prognózou pacienta je důležitý poznatek. Doktorandka k úspěchu celého programu významně přispěla zejména tím, že optimalizovala, jmenovitě značně zkrátila protokol na výrobu dendritických buněk v GMP podmínkách.

K práci mám několik spíše technických připomínek. 1) Je určitě škoda, že disertace není napsaná v angličtině. Kromě toho, že je to poslední léta zvykem, by byla dostupná i pro zahraniční čtenáře a asi hlavně i pro cizí PhD studenty, kterých se v současnosti na akademické půdě pohybuje velké množství. Práce je skutečně velmi pěkná a mohli by si z ní vzít příklad, 2) Bývá zvykem, že z úvodní stránky je zřejmé, že se jedná o disertační práci a pod tím je napsáno, kdo byl školitelem, 3) Doporučovala bych místo slova „manuskript“ používat český „rukopis“. 34) Ultrafialové záření, UVC není uvedeno ve zkratkách, 5) Domnívám se, že správně je disertace nikoliv dizertace.

K autorce mám několik, při různých příležitostech opakujících se otázek. Je dnes zřejmé, že včasná diagnóza a v důsledku toho včasné zahájení léčby je pro další osud pacienta rozhodující. Moderní onkologie využívá imunoterapii jako nový směr protinádorové léčby, který potvrzuje, že imunitní systém hraje důležitou roli v boji proti maligním nádorům. Jedním z biomarkerů, využitelným pro včasnou či spíše upřesněnou diagnózu je výskyt kalretikulinu na povrchu maligních buněk. Bude a v tom případě jak v budoucnu tento znak využíván pro zvolení terapie u jednotlivých pacientů (personalizovaná medicína)? Jak by se dal využít k tomu, aby se dalo zjistit, pro které pacienty bude imunoterapie přínosem? Jaké jsou nové možnosti kombinace check-pointových inhibitorů a vakcín založených na dendritických buňkách?

Výsledky Mgr. Truxové jsou, jak již bylo řečeno, nedílnou součástí práce celé vynikající laboratoře. Řada probíhajících klinických studií svědčí nejenom o kvalitě jejich výsledků, ale zejména o schopnosti snažit se je převést do klinické praxe.

Závěr: Disertace Mgr. Ivy Truxové je mimořádně kvalitní a splňuje všechny nároky na ní kladené. Nemám pochyb o tom, že kandidátka je talentovanou vědeckou pracovnící se schopností samostatně řešit tvůrčí vědecké otázky. Doporučuji práci k obhajobě a k udělení vědeckého titulu Ph.D.


Prof. RNDr. Blanka Říhová, DrSc.

Mikrobiologický ústav AV ČR, v.v.i.