



2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITA KARLOVA

Klinika dětské hematologie a onkologie
2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole
Přednosta: Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc

V Praze 7.9.2018

Posudek oponenta disertační práce Mgr. Ivy Truxové

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

Předložená práce Mgr. Ivy Truxové se zabývá mechanismy imunogenní buněčné smrti (ICD) a souvisejícím tématem optimální přípravy vakcín dendritických buněk. Jednotlivé podrobně rozpracované cíle pokládají otázky specificky namířené k potenciálu vysokého hydrostatického tlaku zahajovat imunogenní buněčnou smrt a účinně aktivovat T buněčnou odpověď, klíčových mechanismů účastnících se exekuce ICD, role kalretikulinu pro buněčnou odpověď proti leukemickým buňkám u AML a optimalizace protokolu pro přípravu DC a testování protinádorového efektu.

Zaměření práce je zároveň velmi široké a zároveň je logicky uspořádané a vedoucí k novému pochopení základních biologických souvislostí, které je následně využito prakticky k vývoji postupů přípravy prostředků buněčné terapie. Z tohoto pohledu se jedná o naprosto špičkové zpracování tématu.

Formálně je práce na vysoké úrovni, s přehledným úvodem do problematiky, vytýčením cílů a následným stručným komentářem publikovaných prací.

Výsledkem disertační práce je celkem **6 originálních publikací** a 2 přehledových publikací (další tři publikace jsou přímé souvislosti s tématem disertační práce). Autorka disertační práce je hlavní autorkou 4 z uvedených prací. Je třeba vyzdvihnout, že je mezi nimi i práce v prestižním časopise **Blood** a dalších významných časopisech.

Celkové hodnocení práce oponentem: Práce je velmi dobře napsána a strukturována. Patří k těm nejlepším, které jsem měl možnost posuzovat.

Závěrem konstatuji, že disertační práce naprosto splňuje podmínky § 47 odst. 4 zákona a proto bez výhrad doporučuji předložit disertační práci k obhajobě.

Doc. MUDr. Tomáš Kalina, Ph.D.

Klinika dětské hematologie a onkologie

Universita Karlova – 2. lékařská fakulta

Otázka 1: Je v obecné rovině vztah mezi úspěšností DC terapie a frekvencí de-novo epitopů (a případné terapie „check-point“ inhibitory?).

Otázka 2: Jsou parametry vysokého hydrostatického tlaku potřebného pro spuštění ICD stejné pro nádorové buňky s velmi odlišnou morfologií (např. epiteliální vs. leukemické?).

Otázka 3: Čím si vysvětlujete, že při porovnání CD8 T lymfocytární odpovědi proti TAA (v publikaci Fučíková et al, Blood, 2016, Figure 4A) nacházíte po stimulaci PRAME překvapivě téměř 10x vyšší množství IFNg na buňku (10x vyšší MFI). Byl tento pattern pravidlem ve Vaší kohortě a pokud ano, má to nějaký význam pro celkovou kvalitu protinádorové odpovědi?