

---

*V Praze dne 27. 8. 2020*

**Oponentský posudek na dizertační práci Mgr. Lenky Quaiserové (Kašíkové) „Identifikace prognostických ukazatelů pro imunoterapii karcinomu ovaria“**

Dizertační práce Mgr. Quaiserové je zcela věnována aktuální problematice prognostických imunologických znaků u karcinomů ovaria. Jejím základem jsou čtyři velmi kvalitní publikace, které spojují metodické přístupy a využití dostatečně velkých a definovaných kohort pacientů. Tyto publikace ještě doplňují metodická práce a přehledný článek, který však nebyl do dizertační práce vložen.

Součástí práce je teoretická část, která je logickým a dobře cíleným úvodem k experimentální části a jejím cílům. Kromě obecných přehledů o karcinomu ovaria a roli imunitního systému v rozvoji nádorového onemocnění je hlavní prostor věnován problematikám imunoterapie, hodnocení její účinnosti a současné situaci v identifikaci a hodnocení prognostických a prediktivní znaků pro imunoterapii karcinomu ovaria. V textu je zvýšená pozornost věnována otázkám řešeným v experimentální části (problematika kalretikulinu). Připomínku mám k termínu „Teorie protinádorového dohledu“ jako překladu „Cancer Immunoediting Theory“, který spíše odkazuje k původní teorii „Cancer Immunosurveillance“ Burneta a Thomase.

Experimentální část práce je tvořena příloženými pracemi, doplněnými Cílem, komentáři k jednotlivým pracím, kde je vždy uveden podíl Mgr. Quaiserové na jednotlivých studiích, a stručným Závěrem. Cíle práce jsou jasně formulovány a odpovídají jednotlivým publikacím. Navíc jsou vždy doplněny původní hypotézou. V závěru jsou výsledky jednotlivých prací stručně shrnuty. Mohly být ještě více diskutovány ve vzájemných souvislostech, také vzhledem k možnosti využití jednotlivých ukazatelů k predikci účinnosti imunoterapie.

Jednotlivé prezentované práce tvoří logický celek, navazují na sebe a jsou v nich používány stejné metodické přístupy. V první práci je prokázána korelace exprese kalretikulinu s vyšší infiltrací imunitních buněk a také lepší prognózou onemocnění. Zajímavý je fakt, že nebyla prokázána korelace mezi expresí kalretikulinu a aplikací chemoterapie, ale s markery buněčného stresu a odpovědi na poškození DNA ano. V další práci byly podrobně analyzovány populace tumor infiltrujících buněk

---

imunitního systému z hlediska jejich zastoupení i funkčnosti. Byla prokázána pozitivní korelace přítomnosti aktivovaných DC (DC-LAMP+) s Th1 odpovědí a pozitivní prognózou. Výsledky také ukazují na pozitivní roli tumor infiltrovaných CD20+ B lymfocytů, nicméně tento jev ještě není zcela jasný a měl by být předmětem dalšího studia.

Další dvě práce jsou věnovány analýzám mechanismů imunosuprese. V první z nich jsou analyzovány souvislosti mezi expresí vybraných inhibičních molekul, které mohou být terapeutickým cílem „checkpoint“ inhibitorů. Zde je velmi zajímavé zjištění, že exprese PD-1 a PD-L1 je spíše pozitivní prognostický znak asociovaný s aktivací infiltrujících lymfocytů. Naopak jako negativní znak byla identifikována exprese TIM-3, další molekuly, jejíž inhibice je nyní z terapeutického hlediska intenzivně studována. Poslední práce je věnována srovnání nádorového mikroprostředí u primárních a metastatických HGSC, ve které byly prokázány rozdíly mezi prognostickým významem některých ukazatelů, konkrétně stupně infiltrace možných efektorových buněk. Zde byla nalezena klíčová role M2 makrofágů.

Celkově lze říct, že v rámci předložené práce bylo velmi pečlivě a podrobně zmapováno nádorové mikroprostředí v různých stadiích karcinomu ovaria. Byly splněny cíle nalézt prognostické znaky i z hlediska možné imunoterapie. Byly také získány nové poznatky o roli jednotlivých populací buněk imunitního systému během vývoje karcinomu ovaria a jejich vzájemných interakcích. Kromě prokázání exprese kalretikulinu jako pozitivního prognostického znaku považuji za velmi důležité zjištění, že exprese PD-1 a PD-L1 je asociována s aktivací infiltrujících imunitních buněk, což by mohlo souviset s nízkou účinností anti-PD-1/PD-L1 terapie. Důležitým výsledkem je také objasnění role TIM-3 v daném typu nádorů.

Mgr. Quaiserová jednoznačně prokázala schopnost vědecké práce na špičkovém pracovišti a získat prioritní výsledky, které publikovala v časopisech s vysokým IF, u tří z nich je prvním autorem (celkový impakt článků, které jsou součástí disertační práce, je 38). Doporučuji proto, aby práce byla přijata jako podklad pro udělení titulu PhD.

#### **Dotazy k diskusi:**

1. Jaké jsou možné důvody, že exprese CRT nebyla asociována s aplikací cytotoxické chemoterapie a jsou k dispozici data, jestli je nějaká souvislost mezi hladinami CRT a účinností chemoterapie?

2. Je zvýšená infiltrace aktivovaných DC (DC-LAMP+) dáno spíše vyšším procentem aktivovaných buněk v rámci populace DC nebo celkově vyšší infiltrací DC (např. CD11c+) do nádoru?
3. Jsou nějaké informace o korelacích exprese PD-1/PD-L1 s úrovní Th1 odpovědi v mikroprostředí nádoru?
4. Izolace a následné analýzy tumor infiltrujících leukocytů jsou z technického hlediska poměrně náročné. Jakou máte zkušenost s průměrnou viabilitou izolovaných leukocytů?

RNDr. Milan Reiniš, CSc.

Oddělení imunologických a nádorových modelů  
Ústav molekulární genetiky AV ČR, v.v.i.  
Václavská 1083, 142 20 Praha 4

---