

Oponentský posudek na disertační práci MUDr.Radka Jakši

Pracoviště: Univerzita Karlova 1. Lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Školitel: Prof. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.

Název práce: Myší modely lidských lymfomů pro experimentální imunoterapeutické postupy

Patient-derived xenograft models of human lymphomas for experimental immunotherapy

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Posudek vypracoval: doc.MUDr. et MUDr.Jozef Škarda, Ph.D. et Ph.D.

Disertační práce MUDr.Radka Jakši se zabývá vysoce aktuální problematikou myších modelů lidských lymfomů pro experimentální imunoterapeutické postupy. Ne- Hodgkinské lymfomy představují nejčastější hematologické malignity a asi 3% ze spektra nádorových onemocnění. Přesto, že se jedná o více či méně chemosenzitivní malignity, část pacientů prodělá relaps a vyvine rezistenci na multimodální léčbu čehož důsledkem na danou nemoc nakonec podlehnou. Z uvedeného důvodu je proto vysoce aktuální zavádět do léčby daných onemocnění cílenou léčbu, zejména různé formy imunoterapie z nichž mnohé jsou právě zaměřeny na faktory mikroprostředí a kterou mohou nádor eradikovat totálně. V současné době je již k dispozici řada imunoterapeutik standardně včleněných do algoritmu léčby pacientů s lymfomem, včetně různých cílených léků a imunoterapeutik jako jsou protilátky anti-CD20, bispecifické protilátky imunomodulační léky, check-point inhibitory či geneticky modifikované T lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem. Řada těchto kandidátních molekul se v současné době již testuje v rámci Českých klinických studií. Další zlepšení prognózy pacientů je možné pouze díky zavádění nových imunoterapeutik. V rámci preklinické fáze výzkumu jsou nové molekuly testovány právě na daných zvířecích modelech zejména myších.

V první části práce popisuje autor různé typy myších modelů včetně syngenních a xenotransplantovaných myších modelů. V samostatné kapitole popisuje autor také geneticky modifikované myší modely. V dalších částech teoretického úvodu popisuje autor jednotlivé typy lymfocytů a nádorového mikroprostředí. V samostatné části je přehledně popsána kapitola o nádorem navozené imunosupresi a možnosti jeho překonání pomocí imunoterapeutických procesů jako jsou check-point inhibitory, bispecifické protilátky a geneticky modifikované T lymfocyty.

Práce si kládla za cíl derivovat 15 PDX modelů od pacientů s různými typy Ne-Hodgkinských lymfomů a provést jejich vzrušnou genetickou a imunohistochemickou analýzu ve srovnání s primárními lymfomovými buňkami, ze kterých byly modely odvozeny.

Z genetického hlediska představují dané modely významný nástroj pro studium výše uvedených lymfomů. Bylo prokázáno, že většina modelů sdílí klíčové mutace s primárními lymfomovými buňkami, ze kterých byly modely odvozeny. Imunohistochemická analýza některých znaků prokázala odlišný imunofenotyp lymfomových buněk ve srovnání s primárními buňkami. Nádorové mikroprostředí se vyznačovalo absencí běžně nacházených nenádorových komponent.

Ačkoliv PDX modely představují cenný nástroj studia agresivních lymfomů je třeba mít v souladu s výsledky na paměti významné odlišnosti mezi PDX tumorem a lymfomovou uzlinou.

V souvislosti s daným významným zjištěním mám na oponenta následující dotaz:

Budou významné odlišnosti mezi PDX tumorem a lymfomovou uzlinou standardně zohledňovány při doporučeních v rámci prospektivních studií agresivních lymfomů ?

Závěrem je nutné vyzvednout bohatou publikační aktivitu autora ve 22 časopisech s IF faktorem. Práce je obsahově i formálně na vysoké úrovni, přináší prioritní výsledky s aplikačním potenciálem v rámci rutinního testování experimentální terapie u agresivních lymfomů, svým rozsahem odpovídá disertační práci. Doporučuji uvedenou práci k obhajobě.

V Ostravě dne 28.11.2022

doc.MUDr. et MVDr.Jozef Škarda, Ph.D. et Ph.D.
Přednosta Ústavu klinické a molekulární patologie
a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava

