

Posudek dizertační práce

Téma dizertační práce: Klinický význam molekul a procesů asociovaných s imunogenní buněčnou apoptózou v terapii nádorových onemocnění

Doktorand: Mgr. Peter Holíček

Oborová rada: Imunologie

Oponent: RNDr. Júlia Starková, Ph.D.

Dizertační práce se zaměřila na popsání klinického významu imunogenní buněčné smrti (ICD), která je vyvolána různými stresovými procesy v nádorových buňkách. ICD spouští protinádorovou imunitní reakci, což má pozitivní vliv na léčbu a přežití pacientů s nádorovým onemocněním. Dizertační práce představuje shrnutí výsledků tří vědeckých článků a jednoho přehledového článku. První dva články se věnují ICD u akutní myeloidní leukémie (AML). V prvním článku je popsán vliv calreticulínu, molekuly, která se uvolňuje z nádorových buněk během ICD, na aktivaci NK buněk. Druhý článek se zabývá účinkem interferonů třídy I na protinádorovou imunitní reakci. Třetí článek popisuje prognosticky významnou tzv. gene signature s cílem identifikovat nádory, které by mohly profitovat z léčby vakcínací dendritickými buňkami.

Celková kvalita dizertační práce

Práce je zpracována v anglickém jazyce jako komentovaný soubor prací. Doktorand uvádí jeden prvoautorský vědeckou publikaci, dva spoluautorské vědecké články a jeden spoluautorský přehledový článek. Všechny práce byly publikovány v posledních 4 letech v impaktovaných mezinárodních recenzovaných časopisech.

Práce je přehledná a po jazykové stránce velmi kvalitně napsaná. Dizertační práce se dělí na úvodní teoretickou část, metodickou část, kde jsou shrnuté metody a technologie ze všech třech vědeckých článků, zkrácená verze výsledků s doloženými publikacemi, diskuse a závěr.

Struktura a kvalita jednotlivých částí dizertační práce

Úvod obsahuje detailní popis jednotlivých poznatků a aspektů týkajících se imunogenní buněčné smrti (ICD). Pro zlepšení celkového pochopení výsledků by bylo přínosné doplnit úvodní část o přehled nádorových onemocnění, kde je ICD relevantní, a rovněž by mohl obsahovat informace o eventuelních klinických studiích a terapeutických přístupech, které využívají ICD.

Samotné výsledky jsou prezentovány relativně stručně, zejména hlavní článek, kde je doktorand prvním autorem. Výsledky tohoto článku jsou shrnuty v pouhých pěti větách. Dále k třetímu článku, kde je doktorand spoluautorem, jsou výsledky v podstatě shodné s abstraktem článku. Domnívám se, že rozšíření prezentace výsledků by mohlo výrazně přispět k lepšímu pochopení kontextu jednotlivých výstupů, které byly dosaženy v rámci dizertační práce.

Diskuse je napsaná srozumitelným a poutavým stylem, a v závěru jsou dosažené výsledky stručně a systematicky shrnuty.

V rámci dizertační práce bych ocenila sekci o limitacích a potenciálních problematických aspektech projektu. V této části by doktorand prokázal schopnost provést kritickou reflexi nad dosaženými výsledky a zvažovat možné alternativní přístupy k řešení identifikovaných problémů, případně revidovat svou interpretaci výsledků.

Vědecký význam práce:

Výsledky této práce přinesly zajímavé a užitečné poznatky, které přispívají k lepšímu pochopení mechanismů protinádorové imunitní odpovědi jako důležitého obranného procesu organismu proti nádorovým onemocněním. Z klinického hlediska jsou výsledky této práce rovněž významné. Na

rozsáhlém souboru pacientů byl vyvinut prediktivní algoritmus, který může být využit při výběru nádorových onemocnění vhodných pro terapii založenou na aktivaci ICD.

Otázky do diskuse:

1. Je možné rozdělit nádory na více respektive méně využívající ICD v protinádorové obraně? O které typy nádorů se konkrétně jedná a existuje pro tuto odlišnost nějaké jasné vysvětlení?
2. Některé DAMPs, které zmiňujete jako je ATP nebo molekuly spojeny s mitochondriální aktivitou (ROS, TFAM) mohou být ovlivněny metabolickým stavem nádorových buněk. Ví se jestli metabolismus nádorových buněk hraje roli v aktivaci ICD, případně jestli DAMPs spouští metabolické přeprogramování imunitních buněk, které pak aktivují protinádorovou odpověď?
3. Mohl byste popsat negativní účinky IFN třídy I na přežívání pacientů, které byly popsány v jiných studiích, co je vlastně v rozporu z vašimi výsledky?
4. Srovnávali jste účinek IFN v kombinaci s DNR a Ara-C u CD33+ buněk izolovaných z AML pacientů a také LSCs. Vaše výsledky ukazují, že tato kombinace zvyšuje počet apopt. buněk u CD33+ a také LSCs. Tyto výsledky naznačují, že by přítomnost IFN mohla zvýšit citlivost na jinak rezistentní LSCs. Jelikož jsou specifické vlastnosti LSCs těžko reprodukovatelné v *in vitro* podmínkách, jaké další experimenty by mohly být provedeny k prokázání účinku IFN na LSCs?
5. Účinek TLR3i byl signifikantní, ale šlo o relativně mírné snížení produkce IFN (Fig.1H). Máte teorii, přes jaké další signály mohou IFN v buňkách spouštět?
6. Jakým způsobem dochází podle vás k zvýšené senzitivitě cytostatik v přítomnosti IFNs? Je možné, že hladina IFNs v jejich přítomnosti ještě vzroste, protože jak popisujete, DAMPs se zvyšují za stresových podmínek?
7. Jaké další plány máte s projektem IFN?

Celkové hodnocení

Celkově hodnotím tuto práci jako výbornou. Výsledky pomohou v oblasti studia mechanismů ICD a také pomohou v predikci nádorů, které by mohly být vhodné pro léčbu založenou na principu ICD. Tato práce splňuje formální i odborné požadavky na vypracování dizertační práce v příslušném oboru, a doktorand v ní dostatečně prokázal své vědecké schopnosti. Z tohoto důvodu doporučuji tuto práci pro obhajobu.