

Posudek na disertační práci „Dendritické buňky a jejich role u vybraných
patologických stavů“

Autorka : Pharm. Dr. Klára Sochorová

Téma disertační práce je velmi aktuální, dendritické buňky (DC) hrají klíčovou úlohu v zahájení adaptivní imunitní odpovědi. Práce má 128 stran a je po stránce obsahové i formální velmi pečlivě zpracována. V úvodní části jsou vymezeny základní vlastnosti DC, jejich členění do subpopulací, dále jejich schopnosti pohltit, zpracovat a předkládat antigen a také význam maturace a maturačních signálů pro plnou funkci těchto buněk. Popsány jsou jak morfologické, tak i funkční změny provázející zrání DC včetně změn fenotypu a posunu v profilu secernovaných cytokinů. V kapitole věnované interakcím mezi dendritickou buňkou a T lymfocytem je prezentován tradiční trojsignálový model aktivace pomocí pMHC/TCR, kostimulačních molekul a cytokinů. Zmíněna je úloha DC v mechanismech navození centrální i periferní tolerance. Další část je věnována abnormalitám DC u vybraných primárních imunodeficiencí a u metabolických poruch, pozornost je věnována zejména úloze vitamínu D na Th1/Th2 polarizaci. Na závěr teoretické části práce je popsána úloha dendritických buněk v nádorové imunologii včetně jejich využití v imunoterapii.

Cílem práce bylo jednak sledování funkce dendritických buněk u pacientů Brutonovou agamaglobulinémií, zhodnocení vlivu kalcitriolu a jeho analogu na dendritické buňky a dále experimenty směřující k přípravě protinádorové vakcíny pro pacientky s karcinomem ovaria

Výsledky byly shrnuty do tří příložených publikací:

V první publikaci byla prokázána snížená produkce IL-6 a TNF-alfa po stimulaci TLR8 u dendritických buněk pacientů s X-vázanou agamaglobulinémií. Bylo zjištěno, že k tomuto jevu dochází v rámci defektu btk.

V další publikaci bylo zjištěno, že kalcitriol a jeho analog paricalcitol mají imunomodulační vliv na dendritické buňky a inhibují vznik antigen specifických T lymfocytů. Efekt je zprostředkován sníženou expresí kostimulačních molekul a MHC II. tř a také sníženou tvorbou IL-12.

Publikace věnovaná hodnocení vlastností DC po pulsaci apoptotickými nádorovými buňkami ukázala, že tyto buňky jsou po následné maturaci schopny indukovat proliferaci tumor-specifických lymfocytů.

Ke kvalitní disertační práci nemám závažné připomínky a dovoluji si několik dotazů:

1. V literárním úvodu je popsáno, jak mohou DC ovlivňovat cytokinový profil T lymfocytů směrem k Th1 nebo Th2 polarizaci. Je něco známo o vlivu DC na TH17 nebo Th9 polarizaci?
2. Autorka demonstruje vliv defektu btk na schopnost tvořit IL-6 a TNFalfa dendritickými buňkami. Je možné prokázat podobné abnormality i u monocytů nebo makrofágů těchto pacientů?
3. Může kalcitriol nebo jeho analog ovlivnit kromě IL-12 i tvorbu dalších cytokinů?
4. Porovnávali jste při experimentech vyžadujících maturaci DC účinnost různých maturačních signálů (činidel)?

Závěr: Z výše uvedeného posudku vyplývá, že předložená dizertační práce je kvalitní po obsahové i formální stránce, splnila stanovené cíle a svými výsledky přinesla nové poznatky. Autorka osvědčila, že má hluboké znalosti v oboru, je schopna samostatně vědecky pracovat a ovládá metody k úspěšnému pokračování ve své vědecké činnosti. Dizertační práce splňuje požadavky stanovené dle § 47 zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb., a proto **doporučuji by byl Dr. Kláře Sochorové udělen titul Ph.D.**