

Oponentský posudek dizertační práce

Autor práce: MUDr. Dagmar Myšíková

Název práce: Studium specifické protinádorové imunitní reakce u pacientů s karcinomem plic

Školitel: prof. MUDr. Robert Lischke, Ph.D.

Školitel konzultant: prof. MUDr. Radek Špišek, Ph.D.

Předložená dizertační práce MUDr. Dagmar Myšíkové je zpracována standardním způsobem, v Literárním úvodu a přehledu dané problematiky shrnuje principy nádorové imunologie, současné poznatky o roli tabáku na imunitní systém, vysvětluje strategie imunoterapie a rozebírá nádorovou imunologii u karcinomů plic. V druhé části vymezuje cíle práce a pracovní hypotézy, ve třetí popisuje použité experimentální metody. Ve čtvrté kapitole shrnuje dosažené výsledky a v páté části diskutuje jejich interpretaci. Závěr pak patří zhodnocení cílů a hypotéz, souhrnu, seznamu použité literatury a přílohám.

Teoretická část čítá 46 stran, je doplněna 1 barevným obrázkem a 3 tabulkami, shrnující informace uváděné v textu. Je zpracována velmi kvalitně, přehledně, pro čtenáře pochopitelně, doplněna adekvátními citacemi. Z hlediska kritického hodnocení je možné uvést pouze několik překlepů a v některých pasážích uvedení odkazů pouze na souhrnné články či kapitoly, nikoliv původní práce.

V experimentální část dizertační práce jsou uvedeny vlastní výsledky autorky. Je rozvedena na 33 stranách, doplněna 5 tabulkami a 1 obrázkem. Vlastní výzkum byl zaměřen na dvě podoblasti – 1) humorální protilátkovou imunitní odpověď u pacientů

s karcinom plic a 2) in vitro analýzu celulární protinádorové imunitní odpovědi a stabilitu vakcíny z dendritických buněk

V první oblasti experimentální práce byla hodnocena přítomnost protilátek proti třem nádorovým antigenům – HER2/neu, NY-ESO-1 a MAGE-A4 v séru celkem 121 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic metodou ELISA. Dále byla měřena exprese těchto antigenů v nádorové tkáni na úrovni mRNA pomocí kvantitativní PCR u celkem 40 operovaných pacientů.

Prioritním výsledkem bylo prokázání korelace hladin protilátek proti NY-ESO-1 s historií kouření u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic.

Tyto závěry jsou publikovány v časopise Journal of Thoracic Oncology, s IF 6,595, kde je dr.Myšíková první autorkou.

Druhá oblast experimentální práce autorky byla zaměřena na imunogenicitu a stabilitu vakcín z dendritických buněk, které prezentují antigeny nádorových buněk nemalobuněčných plicních karcinomů. Výsledkem je potvrzení, že vakcína aktivuje imunitní systém, produkuje prozánětlivé cytokiny, zvyšuje chemotaktickou migraci buněk a stimuluje antigen-specifické CD8⁺ T lymfocyty. Vakcína také zvyšuje počet Treg lymfocytů. V experimentech, při kterých byly použity monocyty z periferní krve pacientů s malobuněčným karcinomem plic, byla prokázána indukce specifické CD8⁺, tak i CD4⁺ odpovědi.

Tyto výsledky jsou publikovány v časopise PLoS One, s IF 2,85, kde je dr.Myšíková spoluautorkou.

Disertační práce je zakončena adekvátní diskuzí a souhrnem, v českém i anglickém jazyce, celkově je citováno 162 prací, včetně vlastních prací autorky.

Dr.Myšíková je autorkou nebo spoluautorkou dvou impaktovaných prací ve vztahu k tématu disertační práce. Obě tyto práce jsou v časopisech s vysokým IF. Dr.Myšíková je autorkou dalších 4 publikací, bez vztahu k tématu.

Předložená práce je ve své teoretické části komplexním shrnutím problematiky nádorové imunologie karcinomů plic, ve své experimentální části pak shrnuje výsledky práce dr. Myšíkové, jak z hlediska hledání možných diagnostických či prediktivních faktorů, tak z hlediska terapeutického ovlivnění tohoto závažného nádorového onemocnění. Práce je inovativní, zaměřená na aktuální problematiku, nalézá odpovědi na jasně definované cíle. Práci hodnotím velmi pozitivně, zejména vzhledem ke značnému potenciálu klinického využití.

Práce je adekvátně podložena vlastní publikační aktivitou autorky.

Na základě výše uvedeného hodnocení konstatuji, že MUDr. Dagmar Myšíková prokázala schopnosti samostatné vědecké práce, doporučuji kladné přijetí disertace a udělení titulu Ph.D.

V Praze 29.9.2018


doc. MUDr. Jan Bouček, Ph.D.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku

1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice v Motole, Katedra otorinolaryngologie IPVZ

Otázky pro autorku:

- 1) Existuje nějaká teorie vysvětlující měnící se poměr plicních spinocelulárních a adenokarcinomů v průběhu posledních let?
- 2) DC-HHP vakcína stimuluje antigen-specifické CD8+ T lymfocyty a zvyšuje počet CD4+CD25+Foxp3+ Treg lymfocytů. Není zvyšující se počet Treg při DC

vakcinaci problém pro výsledný efekt? Je již v klinické praxi kombinována vakcinace DC s eliminací Treg nebo jiným ovlivněním imunoregulace?

- 3) V teoretické části je uvedena terapie anti-PD-1 protilátkou, což je téma velmi aktuální. Jaká je současná klinická praxe v ČR pro použití anti-PD-1 protilátky při léčbě karcinomů plic?