



V Praze dne 28.8.2018

**Posudek dizertační práce MUDr. Dagmar Myšíkové s názvem:
„Studium protinádorové imunitní reakce u pacientů s karcinomem plic“**

Autorka práce: MUDr. Dagmar Myšíková

Vedoucí diplomové práce: prof. MUDr. Robert Lischke Ph.D.

Předložená dizertační práce se skládá z teoretického úvodu, metodologické části, vlastních vědeckých publikací autorky, diskuze získaných výsledků a závěru. Podkladem práce jsou dvě publikace s velice kvalitním IF (JTO-10IF) uveřejněných v letech 2016-2017, kde je MUDr. Myšíková u jedné z nich první autorkou. V této práci se autorka zabývá významem proti-nádorově specifických protilátek v séru pacientů s karcinomem plic (NSCLC). V prospektivní skupině patientských vzorků je hodnocen vztah mezi přítomností proti-nádorově specifických protilátek a historií kouření, expresi nádorových antigenů, histologického subtypu onemocnění a pohlaví. V druhé studii, která byla provedena ve spolupráci s výzkumným týmem na Ústavu Imunologie, při 2.LF a FN Motol a biotechnologické firmy Sotio se autoři zabývají optimalizací protokolu na výrobu protinádorové vakcíny na bázi dendritických buněk v léčbě pacientů s karcinomem plic. Obě zmíněné práce spojuje role imunitního systému v léčbě karcinomu plic, čemuž je také přizpůsoben teoretický úvod. Práce se zabývá vědecky i klinicky velice aktuálním tématem, kterým je bezesporu léčba tohoto maligního onemocnění pomocí imunoterapeutické léčby, jak dokazují nejen mnohé publikace v přední vědecké literatuře, ale také nově schválené imunoterapeutické přípravky v léčbě tohoto onemocnění.

Oceňuji, že se autorka pokusila vtěsnat do 50 stran teoretického úvodu přehled nádorové imunologie, detailní přehled současně dostupné imunoterapeutické léčby nádorových onemocnění a hlavní poznatky z oblasti nádorové biologie a imunoterapeutické léčby karcinomu plic. Nicméně musím poznamenat, že z mého pohledu je teoretická část velice rozsáhlá a zatížená řadou velice odborných detailů.

V úvodní části postrádám koncept, který by jednotlivé části zejména kapitoly 1.1 vzájemně propojil a zlepšil orientaci v náročném textu. Tato část je současně zatížena řadou formálních chyb a fádních výrazů (zlikvidovat, zabíječskou...), které by se v takto odborném textu neměly vyskytovat. Velké množství informací obsažených v úvodní části by se dalo prezentovat pouze formou tabulek, které by informace zpřehlednili a usnadnili orientaci v textu.

Na práci oceňuji jasnou definici cílů a také vymezení hypotéz, které k nim vedly. Zvolená metodika je navržena správně, autorka ve své práci popisuje širokou paletu jak imunologických tak molekulárních metod. Výsledky jsou shrnuté jak v příložených publikacích, tak v samotném textu práce. Jejich kvalita je bezesporu vysoká, o čem svědčí také kvalita IF časopisu, ve kterém byli v letech 2016-2017 zveřejněni. Práce končí diskuzí, závěrem a souhrnem. Ten jasně identifikuje roli imunitního systému v léčbě nádorových onemocnění a popisuje, jakým způsobem autorka sama přispěla k rozšíření poznání v této oblasti. Autorce se během kombinovaného doktorského studia podařilo dokončit kvalitní vědeckou studii, kterou sama realizovala a zapojit se do probíhajících vědeckých projektů na Ústavu Imunologie při 2.LF, FN Motol a biotechnologické firmě Sotio, což velice pozitivně hodnotím při tak náročném povolání.

K práci mám několik dotazů/připomínek:

- 1) Autorka správně zmiňuje roli imunitního infiltrátu v prognóze pacientů s nádorovými malignitami. V kapitole 1.3.1 se věnuje také problematice imunitní klasifikace nádorů (tzv. Immunoscore). Můžete prosím zmínit, které populace buněk imunitního systému byly v minulosti identifikovány jako stěžejní prognostické biomarkery pro pacienty s karcinomem plic?
- 2) Prosím o vysvětlení tohoto tvrzení na straně 34: „Zájem o TILs jako o prognostický nástroj se zvyšuje, je ale nutné se přesunout od retrospektivních studií k prospektivním“.
- 3) Autorka v poslední kapitole teoretického úvodu uvádí přehled imunoterapeutické léčby u karcinomu plic. Věnuje se také roli blokátorů inhibičních molekul v terapii karcinomu plic, které představují opravdu zlomový úspěch současné imunoterapeutické léčby. Opět tato část by velice

vytěžila z přehledných tabulek dosud dokončených a současně probíhajících studií. Nicméně, může prosím autorka v přehledné tabulce ukázat, která léčiva z této skupiny se používají v léčbě pacientů s karcinomem plic a kdy byla registrována k tomuto použití.

- 4) Autorka se v kapitole 1.1.3 věnuje také konceptu imunogenní buněčné smrti a jeho významu v biologii nádorových onemocnění. Moderní onkologie klade stále větší důraz na identifikaci vhodných biomarkerů, jak prognostického tak prediktivního charakteru v souladu s konceptem personalizované medicíny. Jakým způsobem by mohli k tomuto poznání pomoci právě molekuly asociované s imunogenní buněčnou apoptózou?
- 5) Stěžejní trend současné imunoterapeutické léčby a jeho testování je kombinace imunoterapeutických přístupů v léčbě pacientů, jak autorka zmiňuje. Ve své práci se zabývala rolí vakcín založených na dendritických buňkách. Jaké jsou nové možnosti kombinace blokátorů inhibičních molekul a zmíněných DC vakcín.
- 6) Autorka se ve studii publikované v časopise Journal of Thoracic oncology (JTO) zabývala rolí proti-nádorově specifických protilátek v séru pacientů. Studie byla hodnocena prospektivně, proto neumožňovala korelaci naměřených parametrů s klinickým stavem pacientů. Tyto výsledky by byly bezesporu velice zajímavé vyhodnotit. Věnovali jste se těmto analýzám? Pokud ano, existuje nějaký vztah mezi přítomností proti-nádorově specifických protilátek v séru pacientů a jejich prognózou?
- 7) Součástí práce publikované v JTO je také analýza expresního profilu nádorových antigenů na primárních buňkách karcinomu plic. Sledované antigeny NY-ESO-1, Her2-Neu a MAGĚ-A4 byly detekovány pouze u omezeného procenta pacientů. Jak se řeší takto zásadní variabilita expresního profilu nádorových antigenů při výrobě protinádorové vakcíny DCVAC?

Výsledky MUDr. Dagmar Myšíkové jsou nedílnou součástí práce celého vědeckého týmu na Ústavu Imunologie, při 2. LF a biotechnologické firmě Sotio a přispívají k hlubšímu poznání role imunitního systému v léčbě karcinomu plic. Vědecký i klinický význam těchto dat dokumentuje také klinické testování přípravku DCVAC v léčbě pacientů s tímto maligním onemocněním.

Závěr: Disertační práce MUDr. Dagmar Myšíkové splňuje všechny nároky na ní kladené. Kandidátka prokázala, že je schopná samostatně řešit vědecké otázky a proto doporučuji práci k obhajobě a k udělení vědeckého titulu Ph.D.

PharmDr. Jitka Palich Fučíková, Ph.D.

Ústav Imunologie, 2.LF a FN Motol

V Úvalu 84, Praha 5, 150 06

Tel: +420 733568377

Email: fucikova@sotio.com

