



## Posudek na doktorskou disertační práci Ing. Pavly Táborské “*T buněčná imunoterapie nádorových onemocnění*”.

Tématem předložené disertační práce je T buněčná terapie nádorů, se specifickým zaměřením především na karcinom prostaty. Disertace se zabývá praktickou problematikou přípravy T buněk pro adoptivní transfer, kterou je nutné vyřešit pro optimální klinické studie a klinickou aplikaci.

Disertace je postavena na třech velmi specificky zaměřených a na sebe logicky navazujících publikacích, z nichž u všech je Ing. Pavla Táborská prvním autorem nebo prvním ko-autorem. Všechny práce jsou publikované v časopisech s impakt faktory, které jsou v rozmezí 2.2 až 6.1. Ke kvalitě této disertace jistě také přispělo, že experimenty byly prováděny na špičkovém pracovišti Ústavu imunologie 2. LF UK, které se problematikou dlouhodobě a úspěšně zabývá. Ing. Pavla Táborská je dále prvním autorem tří kvalitních prací a spoluautorkou dalších 3 publikací, které nejsou součástí této disertace, ale jsou tematicky velmi blízké.

Disertační práce je psána přehledně, pečlivě a srozumitelně; je to příjemné čtení. Po obecném úvodu následuje uvedení do problematiky karcinomu prostaty. V dalších kapitolách autorka podává přehled pasivních (např. TILs, CAR T buňky, monoklonální protilátky) a aktivních imunoterapií nádorů (dendritické buňky, využití virů, virových vektorů, nebo specifických inhibitorů imunitních signálních drah), a to se zřetelem na léčbu karcinomu prostaty a s odkazy na probíhající klinické studie. Této části disertace by prospělo srovnání, např. tabulkové, výhod a nevýhod jednotlivých imunoterapií především ve vztahu k tzv. „cold“ a „hot“ nádorům. V poslední kapitole teoretické části autorka popisuje nádorové mikroprostředí a jeho vliv na především efektorové CD8 T buňky. Chybí však detailnější popis subpopulací a mechanismů T regulačních buněk v imunosupresi nádorů (včetně karcinomu prostaty), které mohou dramaticky ovlivnit účinnost a efektivnost popisovaných imunoterapií.

Cílem práce bylo optimalizovat metodiku a dílčí kroky (obohacení, expanze a zvýšení reaktivity) u T buněčné terapie, především ve vztahu ke karcinomu prostaty. V první publikaci této disertace autoři testovali personalizovaný přístup k *ex vivo* zvýšení T buněk rozpoznávající peptidy tumor asociovaných antigenů (TAA). V druhé práci, ačkoliv na modelu SARS-CoV-2, byla testována *ex vivo* expanse specifických T buněk. Třetí, recentní publikace prezentuje velmi zajímavá data o možnostech farmakologické modulace efektorových CD8 T buněk rapamycinem a inhibitorem TWS119, před jejich antigen specifickou re-stimulací.

Všechny práce jsou zaměřené na translaci imunoterapie do klinického testování. Předložená disertace dokumentuje, že autorka si osvojila širokou škálu laboratorních metodik. Výsledky a diskuse jsou přehledně prezentovány, napsané v kontextu posledních poznatků v oboru.

Na autorku disertace mám následující otázky, týkající se též širších souvislostí jejích výsledků a T buněčné terapie u nádorových onemocnění:

1. Při obohacení antigen specifických T buněk z neadherentní frakce PBMCs autorka zmiňuje depleci APCs, konkrétně monocytů, které z velké části zůstanou v adherentní frakci a odkazuje na

možnou účast/efekt gama/delta T buněk v antigenní prezentaci. V této souvislosti se chci zeptat, zda je známo jak v daném *in vitro* systému mohou fungovat nejfrekventovanější APCs - B buňky?

2. V diskuzi autorka zmiňuje možnosti kombinace aktivní a pasivní imunoterapie, konkrétně kombinaci dendritických buněk s T buněčnou terapií. Mohla by autorka komentovat, které nevýhody těchto dvou terapií by mohly být kompenzovány kombinačním přístupem (a u karcinomu prostaty)? Kombinační terapie je často diskutována, méně už ale experimentálně testována. Existují již nějaké klinické studie kombinační terapie antigen specifickými T buňkami a dendritickými buňkami?

3. Poslední otázky se týkají vlivu mikrobioty na karcinom prostaty a možného vlivu mikrobioty na účinnost imunoterapií. Řada prací dokumentovala vliv mikrobioty na rovoj karcinomu pankreatu. Jaký je vliv nebo jsou popsány efekty střevního, a ještě více nedávno popsaného urogenitálního mikrobiomu, na rozvoj karcinomu prostaty? Kromě možného patogentického vlivu mikrobů byla popsáno též opačné, možné benefiční působení bakterií (např. *Akkermansia muciniphila*) v souvislosti s imunoterapiemi nádorů. Existují poznatky o možném pozitivním vlivu mikrobiomu nebo vybraných bakterií na účinnost imunoterapií u karcinomu prostaty?

Závěrem mohu konstatovat, že předložená práce přináší nové, původní výsledky, které jsou navíc přímo zaměřeny na translaci T buněčné imunoterapie pro léčebné využití u karcinomu prostaty. Předložená práce dle mého názoru snadno splňuje všechny požadavky kladené na Ph.D. disertaci. Ing. Pavla Táborská prokázala předpoklady k samostatné, tvořivé a velmi přínosné vědecké práci a proto doporučuji, aby byla práce přijata k obhajobě a stala se podkladem pro udělení titulu Ph.D.

v Praze 7.9. 2021

MUDr. David Funda, Ph.D.  
Lab. buněčné a molekulární imunologie  
Mikrobiologický ústav, AV ČR, v.v.i., Praha