UNIVERSITA KARLOVA

2. lékařská fakulta

Klinika dětské hematologie a onkologie

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
přednosta Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.
Tel.: +420 2 2443 6400
Fax: +420 2 2443 6420

V Praze dne: 29. 8. 2021

Posudek disertační práce
Název: **Imunoterapie nemalobuněčného karcinomu plic založená na vakcíně na bázi dendritických buněk pulsovaných imunogenními nádorovými buňkami**
Kandidát: Mgr. Naďa Podzimková
Školitel: Mgr. Irena Adkins, Ph.D.

Dizertační práce je tvořena poměrně rozsáhlým literárním přehledem následovaným komentovaným souborem čtyř publikací, které propojuje téma imunogenní buněčná smrt a tvorba protinádorových vakcín na bázi dendritických buněk. U jedné publikace je kandidátka prvním autorem, u třech druhým autorem. U všech prací je uveden konkrétní podíl autorky na experimentech. Kandidátka je navíc spoluautorkou dalších třech publikací, které nejsou součástí disertační práce.

Formální úroveň práce
Celková struktura práce je logická a přehledná, dojem ze čtení ale kazí nadprůměrně velké množství překlepů, jazykových chyb i vážnějšího rázu (shoda podmětu s přísudkem) a neobratných formulací (např. „Nemnohé klinické studie dosud nepotvrdily“).
Problematické jsou některé převody anglických výrazů do češtiny (kolonyformní esej, hematologické malignance). Některé obrázky jsou převzaty s ponecháním původních popisků v angličtině. Celé práci by podle mého názoru prospělo primární zpracování v angličtině. U obr. 11 není uveden zdroj.

Teoretický úvod je zpracován rozsáhle a pečlivě, s množstvím citací a cenných teoretických i klinických poznatků.

Cíle práce jsou uvedeny v rámci jednotlivých publikací, prospělo by jejich sjednocení a větší propojení.

Metody jsou součástí jednotlivých článků a jsou zmíněny v komentáři k nim. Studentka pracovala s řadou molekulárně genetických a proteomických metod na buněčných liniích i pacientských vzorcích, podílela se i na vyhodnocení výsledků.

Výsledky
Výsledky jsou prezentovány v komentářích k jednotlivým článkům a samozřejmě především v článcích samotných. Jejich přijetí k publikaci v recenzovaných časopisech

UNIVERSITA KARLOVA
2. lékařská fakulta
Klinika dětské hematologie a onkologie
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
přednosta Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.
Tel.: +420 2 2443 6400
Fax: +420 2 2443 6420

V Praze dne: 29. 8. 2021

je samo o sobě zárukou kvality. Největším kladem práce je přímá návaznost na klinické studie a výrobní proces vakcín na bázi dendritických buněk. Získané poznatky jsou cenné pro další poznání role imunitního systému u nádorů. I když jsou výsledky vždy samostatně diskutovány v komentářích k jednotlivým článkům, uvítala bych na konci diskusi spojující jednotlivá témata s návazností na recentní poznatky z nádorové imunologie.

K práci mám následující dotazy:

- Proč je nutné, aby byly buňky nádorové linie použité pro pulsaci dendritických buněk kompletně usmrceny?
- Usmrcení nádorových buněk vysokým hydrostatickým tlakem nebo cytotoxickou hypertermií je velmi odlišné od běžných fyziologických mechanismů. Nemůže to vést k jinému než požadovanému typu imunitní odpovědi, např. ve smyslu imunosuprese?
- Prováděli jste přímé porovnání výsledků působení vysokého hydrostatického tlaku a cytotoxické hypertermie? Jakou metodu považujete za lepší pro klinické využití?
- Velmi zajímavým zjištěním je nižší procento indukovaných $IFN^{+}CD8^{+}$ T lymfocytů u SCC subtypu nemalobuněčného karcinomu plic ve srovnání s AC subtypem, naznačující funkční supresi. Co je známo o možných mechanismech této suprese? Jaký má toto zjištění dopad na teoretickou úpravu imunoterapeutických postupů u SCC typu?

Závěr:
Největším pozitivem práce je přímý vliv na klinickou praxi a návaznost na výrobní proces nádorových imunoterapeutik. Chybění jazykové revize zbytečně snižuje radost z četby této jinak velmi kvalitní práce. Kandidátka využila široké spektrum metod v komplexních experimentech, publikace v mezinárodních časopisech jsou samy o sobě dokladem kvality celého týmu. Poznatky získané v rámci disertační práce přispívají i k prohloubení teoretických znalostí nádorové imunologie.
Kandidátka prokázala schopnost samostatné vědecké práce, plně doporučuji udělení titulu Ph.D.

doc. MUDr. Eva Froňková, Ph.D.
Laboratoř molekulární genetiky CLIP
Klinika dětské hematologie/onkologie
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
tel.: +420 224436489
eva.fronkova@lfmotol.cuni.cz