



2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITA KARLOVA

Klinika dětské hematologie a onkologie

2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

Přednosta: Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc

Oponentní posudek disertační práce:

Buněčné a molekulární mechanismy imunoregulačního působení kmenových buněk a jejich vliv na buňky adaptivní imunity - Mgr. Pavla Boháčová

Posuzovaná disertační práce se zabývá studiem mechanismů regulace adaptivní imunity prostřednictvím regulačních T- a B- lymfocytů, zejména studuje vliv mezenchymálních kmenových buněk (MSC) na rozvoj regulačních a efektorových vlastností.

Autorka využívá především in vitro eseje na myších primárních izolovaných lymfocytech. Dochází k závěrům, že kokultivace lymfocytů s MSC vede k rozvoji T regulačních T lymfocytů a k imunomodulačním účinkům prostřednictvím IL-10 produkovaného B lymfocyty. Regulační transkripční faktory FoxP3 a GATA3 se u LPS aktivovaných B lymfocytů nenachází. Dále dochází k závěru, že aktivované myší B lymfocyty vážou nespecificky PE konjugované monoklonální protilátky, což může vysvětlit některá dříve publikovaná konfliktní pozorování.

Práce je psaná v anglickém jazyce, je textově objemná, bohatě opatřená citačním aparátem. Autorka je první autorkou dvou prací (Cell Immunol a J Immunol Methods) a spoluautorkou dalších 10 prací, z nichž pouze dvě v disertační práci pojednává.

Celkově disertační práce splňuje kritéria pro kladné hodnocení, rozsahem, obsahem i publikační aktivitou. Některé aspekty práce nicméně zasluhují i kritický komentář. Úvodní text je formulován spíše encyklopedicky a nesměruje čtenáře k zásadním výzkumným otázkám, které chce autorka svou prací vyřešit. Text pojednává obecné imunologické mechanismy, aniž by čtenáře upozornil, že se omezuje pouze na myší model imunitního systému, což vyplývá pouze z kontextu. Podobně je interpretace výsledků v diskusi pojednána poměrně úzce a nenabízí široký kontext a vizi dalšího výzkumu.

Závěrem je třeba celkově zhodnotit, že v práci prezentované publikační výsledky jsou dobré, autorka ve své disertační práci prokázala schopnost samostatné vědecké práce a prokázala vědecké kvality publikací výsledku v impaktovaných mezinárodních časopisech. Práci doporučuji přijmout jako podklad k získání akademického titulu doktor.

prof. MUDr. Tomáš Kalina, Ph.D.

Klinika dětské hematologie a onkologie

Universita Karlova - 2. lékařská fakulta

Otázky oponenta:

You investigate a possible role of FoxP3 in IL-10 secretion by Breg cells. Your findings rule out any role of FoxP3 in IL-10 production by Breg cells. However, your data show also that IL-10 is produced by FoxP3 negative T cells and that there are no FoxP3 pos B cells. Which B cell subset produces IL-10? How is lack of FoxP3 B cells in your experiments aligned with the literature?

In your study LPS is used as activator of B cells, however CD40-CD40L interaction is potent inducer of IL-10 by B reg (Blair, Immunity, 2010) showing impaired Breg function in SLE. Why is the LPS stimulation model superior to CD40-CD40L for Breg biology?

Is the interaction PE with activated B cells caused by Fc receptors? Does it occur also without fixation and permeabilisation?