

Univerzita Karlova	8230
Vytvořeno: 27.09.2023 v 10:24:39	Odbor
Čj.: UK2LF/508845/2023	Ph.D.
Č.dop.: RR753912961CZ	Zprac.
Listů: 2 Příloh: 1	
Druh: písemné	



# MIKROBIOLOGICKÝ ÚSTAV

## Akademie věd České republiky, v. v. i.



**Prof. RNDr. Blanka Říhová, DrSc.**  
Videňská 1083  
142 20 Praha 4

### Posudek na disertační práci Mgr. Petera Holíčka

#### **Klinický význam molekul a procesů asociovaných s imunogenní buněčnou apoptózou v terapii nádorových onemocnění**

#### **The clinical relevance of immunogenic cell death associated signaling and molecules in cancer therapy**

Práce se věnuje v onkologii mimořádně důležitému tématu, a to imunogenní buněčné smrti. V úvodu autor popisuje nejenom její biologické principy, ale také možnosti jejího uplatnění v klinice, význam pro prognózu pacienta a moderní personifikovanou léčbu. Ta podstatně zlepšuje vyhlídky pacientů, trpících nádory, na vyléčení.

Práce Mgr. Holíčka vychází ze zkušeností a vynikajícího zázemí Ústavu imunologie, 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole. Školitelka, paní prof. PharmDr. Jitka Palich Fučíková, Ph.D. je dnes světoznámou, vysoce respektovanou vědeckou pracovnící a je proto pro oponenta radostným zjištěním, že vychovává neméně zdatné nové mladé spolupracovníky.

Dnes je zcela zřejmé, že jakkoliv účinná protinádorová terapie nepovede k žádoucímu výsledku, pokud se na něm nebude podílet imunitní systém pacienta. Jenže jeho stav je u různých pacientů různý a je často po kratším či delším boji s nemocí vyčerpán. To jak moc je vyčerpán závisí i na jeho kondici před samotným onemocněním. Proto je prvořadým úkolem pro vědeckou komunitu pochopit imunitní systém a jeho chování v nejrůznějších situacích tak, aby mohl být pro léčbu využit.

První publikace je věnována pacientům trpícím akutní myeloidní leukemií (AML) vznikající maligní transformací kmenové hematopoetické buňky, která se diferencuje v myeloidní nebo myelomonocytární blasty. Prvním z analyzovaných molekul, asociovaných s imunogenní buněčnou apoptózou byl ecto-CALR. Jeho přítomnost na maligních blastech koreluje se zvýšenou aktivací vrozené i získané protinádorové imunity, jmenovitě s vyšší frekvencí a cytotoxickou aktivitou cirkulujících NK buněk. Ta umožňuje vyzrávání a aktivaci CD11c<sup>+</sup>CD14<sup>High</sup> buněk, zajišťujících kvalitní imunitní reakci a dobrou prognózu AML pacientů. Druhá práce se věnuje úloze typu I IFN v imunitní protinádorové reakci a mechanismu jeho produkci a působení u pacientů s nádory. Uvádí, že maligní blasty pacientů s AML produkují typ I IFN Toll-like receptor dependentním mechanismem, který není vyvolán léčbou. Je analyzován mechanismus, který umožňuje pozitivní působení typu I IFN u pacientů s AML. Třetí práce pojednává o DC vakcínách, a to zejména o autologní vakcíně jejímž základem jsou dendritické buňky (DCVAC) a která má významné postavení v léčbě, využívající mimo jiné principy imunogenní buněčné smrti. S využitím biomolekulárních a cytofluorometrických studií vzorků periferní krve bylo u úctyhodného počtu 1000 pacientů dokumentováno, které znaky pacientů, čekající na imunoterapii jsou důležité pro to

odhadnout, zda a která z nabízených imunoterapií povede u zvoleného pacienta k nejlepší odpovědi. Z pohledu aktivace imunitního systému využitelné pro léčbu se liší nádory plic a prostaty od nádorů ovarií. Geny, které se s výhodou uplatňují při imunomodulační léčbě nádorů plic a prostaty, nemají stejný vliv při léčbě nádorů ovarií, kde jsou u pacientů důležitější nízké počty  $T_H2$  a imunosupresivních T buněk. Je potěšitelné, že klinickou reakci na DCVAC vakcinaci lze sledovat z neinvazivního testování periferní krve. Poslední z článků ve vztahu k tématu disertace je přehledný článek, který se věnuje ovariálnímu karcinomu jedné z nejobtížněji léčitelných a při tom relativně dost častých malignit. Podrobně diskutuje možnosti a způsoby, jak ovlivnit terapii ovariálního nádoru tak, aby byly vytvořeny podmínky pro vznik imunogenní buněčné smrti, která by umožnila využít k terapii blokádu kontrolních bodů imunitní reakce. Ta zatím není u nebezpečného ovariálního karcinomu moc účinná.

Disertace je velmi pečlivě sepsána, nechybí kvalitní úvod do problematiky imunoterapie, metodiky, vysvětlivky, jasně stanovené cíle práce a obsažný seznam zkratk. Diskuze je zasvěcená a závěry opodstatněné. Je třeba pochvalně zmínit, že práce je sepsána velmi dobrou angličtinou a je tak dostupná široké vědecké veřejnosti. Publikace ve vztahu k předmětu disertace jsou čtyři, u jedné je Mgr. Holíček prvním autorem. Ostatní publikace jsou tři a Mgr. Holíček je u jedné prvním autorem. Publikace jsou vesměs uveřejněny ve velmi dobrých časopisech. U všech publikací je uvedeno, jak se na nich Mgr. Holíček podílel.

Mám jednu připomínku a několik dotazů. Ráda bych upřesnila, že jako první použil termín „cancer immunosurveillance“ již v roce 1957 eminentní australský virolog a mikrobiolog a nositel Nobelovy ceny Sir Macfarlane Burnet. A po něm mnoho dalších.

Na disertanta mám několik otázek:

- 1) Zajímalo by mě, jaký způsob vyvolání imunogenní buněčné smrti považuje Mgr. Holíček za nejvhodnější pro lidské pacienty, Je možné uvažovat i o kombinacích tak, aby byl výsledek jistý? V tom případě jakých?
- 2) Lze vystopovat z genetických analýz, zda dobrá či minimální reakce například na DCVAC má vztah k pohlaví či etniku vakcinovaného souboru?
- 3) Lze na základě moderních výsledků doporučit preventivní prohlídky dalších malignit, a to zejména u ohrožených populací?

**Závěr: Disertace Mgr. Holíčka je mimořádně kvalitní a splňuje všechny nároky na ní kladené. Nemám pochyb o tom, že kandidát je talentovaným vědeckým pracovníkem se schopností samostatně řešit tvůrčí vědecké otázky. S radostí doporučuji proto práci k obhajobě a k udělení vědeckého titulu Ph. D.**

Praha 25. 9. 2023

  
Prof. RNDr. Blanka Říhová, DrSc.