



Sektor imunologie a gnotobiologie

Ved.: prof. RNDr. Blanka ěhová, DrSc.

Vídě ská 1083

142 20 Praha 4

Oponentský posudek na diserta ní práci PharmDr. Kláry Sochorové

Diserta ní práce Dr Kláry Sochorové byla vypracována v Ústavu imunologie 2 . Léka ské fakulty pod vedení školitelky Prof. MUDr Ji iny Bart kové, DrSc. Toto pracovišt se dlouhodob v nuje studiu vlastností a funkce dendritických bun k i možného terapeutického využití t chto bun k v terapii nádor . Tyto bu ky p edstavují fenotypov í funk n a heterogenní populaci, významn propojující mechanismy p írozené a adaptivní imunity.

Autorka se aktivn zapojila do práce skupiny a p edkládaná práce, která shrnuje výsledky publikované touto skupinou v renomovaných zahrani ních asopisech (Blood, Clin. Immunol.). Dv práce již byly publikovány, na jedné z nich je první autorkou, t etí práce byla p íjata do tisku. Seznam publikací dopl ují také dv práce publikované v domácím odborném tisku.

První práce je v nována X-vázané agamaglobulinemii asociované se s mutací Brutonovy tyrosin kinázy (Btk). Ta byla nejprve popsána u B bun k pacient a posléze í spojena se signalizací p es TLR. Auto i ukázali, že pacienti s deficitem Btk mají zachován po et myeloidních i plasmacytoidních dendritických bun k v krvi, expresi TLR í schopnost odpovídat na stimuly TLR 1/2, 2/6, 3, 4 a 5. Avšak po stimulaci DC analogem virové RNA (ssRNA), která probíhá p es TLR 8 molekulu našli výrazn sníženou produkci cytokin IL -6 a TNF-a u pacient s XLA. Použitím specifického inhibitoru potvrdili, že defekt v produkci uvedených cytokin je vázán na aktivitu enzymu Btk. Nalezený defekt v TLR8 signalizaci spojují auto i s výskytem závažných virových infekcí í po zavedení substituí lé by.

Dále sledovali vliv vitamínu D, kalcitriolu a jeho analog na fenotypové a funk ní charakteristiky dendritických bun k. Potvrdili imunomodula ní ú inek t chto látek. Ukázali jejich negativní vliv na diferenciaci nezralých DC z monocyt a jejich maturaci, na produkce Th1

cytokin . Dokumentovali sníženou schopnost indukovat Ag-specifické T bu ky p i zachování indukce funk ních T reg bun k. Schopn ost inhibice Th1 imunitní odpov di vykazoval i analog vitaminu D3, paricalcitol (s nižším hyperkalcemickým efektem). Toto zjištění vedlo k úvahám o možnosti jeho využití p i lé b vybraných autoimunitních onemocn ní.

Následující práce je zam ena na pote nciální využití dendritických pro terapii vybraných nádorových onemocn ní, které je cílem tohoto pracovišt . Snaží se optimalizovat p ípravu dendritických bun k dobu a zp sob izolace, vystavení autologním nádorovým bu kám, následné maturace a schopnost indukovat imunitní odpov . Zhodnocují vlastnosti dendritických bun k p íravených po kultivaci s apoptotickými nádorovými bu kami a maturovaných poly I:C p es TLR, jako první z krok cílených k p íprav protinádorové vakciny.

P edložená práce obsahuje rozsáhlý, tiv psaný, literární úvod, který je v nován funkci a vlastnostem dendritických bun k z klinického pohledu, zam ený na analýzu ú asti t chto bun k v patogenezi n kterých onemocn ní. Následují jasn vymezené Cíle práce. ást Výsledky a Diskuse krátce uvádí publikované výsledky, které jsou dokumentovány jednotlivými p iloženými publikacemi. Ty jsou dokladem kvalitního výzkumu v oboru klinické imunologie a aktivního zapojení autorky do b žících projekt na pracovišti. P ípojen je i krátký Záv r, který je stru nou rekapitulací hlavních výsledk . Seznam studované literatury je opravdu úctyhodný (30 stran textu) a dokumentuje opravdový zájem autorky o studovaný obor.

Jednotlivé publikace prošly jist p ísným recenzním ízen í, k práci mám jen dva krátké dotazy. Protože záv r je opravdu stru ný v jednom z nich bych se zeptala autorky na názor na pokračování projektu.

1. U XLA s deficitem v Btk, je ve srovnáním s B lymfocyty, defekt u DC (aktivaci p es TLR-8 a defekt v produkci IL-6 a TNF-a cytokin) velmi úzce vymezen. Jak si vysv tlujete, tuto limitaci nebo p edpokládáte i defekt v produkci dalších cytokin ?
2. Jak vidíte budoucnost p ípravy DC protinádorových vakcín, do jakých aplikací budou sm rovat, jak pokrač ují na vašem pracovišti ?

Záv rem lze konstatovat , že p edložená diserta ní práce je sepsána po formální i obsahové stránce jasn a s p ehledem. Lze p edpokládat že autorka zvládla v posledních letech celou škálu moderních metodických p ístup a umí je vhodn využít pro získání p vodních výsledk . Soubor

p vodních sd lení je p íkladem velmi kvalitního klinického výzkumu v oboru imunologie, jehož výsledky byly publikovány v renomovaných odborných asopisech.

P edložená práce zcela spl uje veškeré požadavky kladené na diserta ní práce. Práci doporu ují k p íjetí do oponentního ízení pro získání v decké hodnosti PhD.

V Praze dne 2.5.2006

Doc. RNDr. Ludmila Tu ková, DrSc.
Sektor imunologie a gnotobiologie
Mikrobiologický ústav AV R, Praha