

## **Posudek disertační práce Mgr. Ivana Štěpánka: Imunoterapie nádorů asociovaných s virem HPV16 a regulace protinádorové imunitní odpovědi.**

Mgr. Ivan Štěpánek předkládá disertační práci, jejímž tématem je studium mechanismu imunitních efektorů při terapii modelových nádorů vyvolaných virovými onkogeny HPV16 pomocí dendritických buněk, imunostimulačních látek a inhibitorů epigenetických modifikací.

Práce má formu monotematicky zaměřeného souboru 4 vědeckých publikací jejichž souhrný impakt faktor je 15.82, kde doktorant je jedenkrát prvním autorem. Práce je napsána anglicky.

Literární přehled problematiky (33 stran) je rozčleněn na 6 částí, které jsou dobře vybrány, neboť tématicky bezprostředně souvisí s obsahem výsledkové části práce. Každá kapitola zahrnuje větší počet podkapitol o dalších navazujících tématech. V důsledku toho jsou některé kapitoly příliš stručné. Příkladem je odstavec o TLR, kde se sice dočteme o historii objevu, ale dozvíme se jen málo konkrétního o funkci receptorů, co je výsledkem signalizace a o jejich úloze v dendritických buňkách. Také kapitolu o CpG motivech by bylo dobré prohloubit. Chybí tu základní klasifikace ODN, ani jednou zde není zmíněna úloha pDC a interferonu alfa. V kapitole o zralých dendritických buňkách a stimulaci chybí zmínka o důležité interakci CD40 a jeho ligandu. Dobře jsou zpracovány kapitoly o HPV16, o imunoeditaci nádorů závislé na snížení prezentace TAA a inhibitorech epigenetických modifikací v nádorové terapii. Poslední kapitola literárního přehledu Imunoregulační populace lymfocytů zahrnuje velmi stručnou podkapitolu Regulační T buňky, kde je zmíněn v práci použitý myši DEREK model a další obsažnější kapitolu s informacemi o NKT buňkách a o prezentaci Alpha-GalCer molekulou CD1d. Práci i čtenářům by prospělo, kdyby se autor zabýval menším okruhem témat a zpracoval je více do hloubky. Přínosné by bylo srovnat popsané mechanismy v myším a lidském systému.

Část Výsledky obsahuje 4 publikace. U každé je uveden autorův příspěvek, jenž každý byl podstatný. Je patrné, že disertant se podílel na projektování výzkumu, prováděl sám řadu metod, zpracovával a hodnotil výsledky pokusů a podílel se na sepisování publikací. Pro porozumění výsledkům je nutné přečíst všechny práce in extenso. Výsledky jsou nepochybně významné, neboť představují komplexní analýzu mechanismů protinádorové imunity studované na témže modelu.

Kapitola diskuze je obsažná, autor tu dosti podrobně uvádí získané výsledky do souvislosti s výsledky jiných autorů jak na myších modelech tak při v lidském systému. Tuto kapitulu považuji za velmi zajímavou.

Závěrečná kapitola shrnuje výsledky všech publikací ve vzájemných souvislostech, což kvalitu výsledků zvyšuje.

Otázky:

- Je známo, zda TC-1 buňky mají molekulu CD1d\_?
- Má HPV infekce imunopresivní efekt?

Závěr:

Předložená práce splňuje požadavky na zkrácenou formu disertační práce a je důkazem, že autor je schopen samostatně vědecky pracovat, získávat nové vědecké poznatky a tyto poznatky účinně prezentovat odborné veřejnosti. Doporučuji přijetí práce jako podklad pro udělení titulu PhD.

V Praze 23.srpna 2013

RNDr. Šárka Němečková DrSc.