

Oponentní posudek na doktorskou disertační práci

Název práce: Imunoterapie nádorů vyvolaných viry HPV 16 a SV 40

Disertant: MUDr. Pavel Otáhal

Oponent: Prof. MUDr. Jan Bubeník, DrSc

Předloženou disertační práci tvoří dvě komentované publikace v časopisech s dobrým impaktem (JI, CII) a jedna práce odeslaná do tisku. Disertační práce dále uvádí v „publikační aktivitě“ disertanta tři další publikace v impaktovaných časopisech, z nichž dvě vzdáleně souvisejí s diskutovanou problematikou. Na dvou ze šesti zmíněných prací je disertant prvním autorem, na zbývajících čtyřech je spoluautorem. Dvě ze tří prací tvořících disertační práci vznikly během disertantova pobytu v zahraničí bez spoluúčasti českého pracoviště, třetí práce, kde je disertant spoluautorem, vznikla na ÚHK T. Heterogenita disertace je způsobena tím, že disertant začal svoji práci na disertaci v ÚHK T (práce v CII, disertant spoluautorem) na klasickém modelu ÚHK T, na modelu viru HPV16 . Poté odejel na zahraniční pobyt do renomované laboratoře S. Tevethii, kde pracoval na klasickém modelu Tevethii, nádorech vyvolaných virem SV 40 (práce v JI a práce odeslaná do tisku, kde je disertant prvním autorem). Tyto tři práce pak disertant spojil v disertaci pod širokým názvem „Imunologie nádorů vyvolaných viry HPV 16 a SV 40“.

Disertant ve své práci zjistil, že neúčinná cross-presentace může být příčinou imunorecesivity některých epitopů a že podobná hierarchie může existovat i při rozvoji periferní tolerance ve virových systémech. Dále se podílel na nález, že TH1/TH2 polarizace E7-specifické imunitní odpovědi závisí na buněčné lokalizaci proteinu E7. Směrování E7 proteinu na buněčnou membránu indukovalo preferenčně TH2 odpověď, která nevedla k inhibici růstu E7-transformovaných buněk, zatímco směrování E7 proteinu do lysozomů nebo do cytoplasmy bylo doprovázeno rozvojem TH1 odpovědi.

Úloha oponenta při posuzování této disertační práce byla jednoduchá, protože dvě ze tří publikací, které disertační práci tvoří prošly recenzním řízením v dobrých mezinárodních časopisech. Toto recenzní řízení zaručuje, že otázky, k nimž se má oponent vyjádřit, byly kladně zodpovězeny dříve, než byly práce přijaty k publikaci.

Aby přesto měl disertant prostor pro relevantní diskusi, dovoluje si oponent položit několik otázek, které se vztahují ke konečnému cíli přípravy účinných protinádorových vakcín, vyvolávajících imunitu proti virem indukovaným nádorům a současně i terapeutických strategií bránících vzniku imunosupresivních složek protinádorové imunity.

- (1) Jak by disertant na základě známých poznatků o imunodominantních , případně subdominantních epitopech E7 onkoproteinu viru HPV 16 konstruoval vakciny z dendritických buněk nesoucích syntetické oligopeptidy ze sekvence tohoto onkoproteinu (RAHYNIVTF,8Q,etc). Dal by takovým vakcínám přednost před vakcínami z dendritických buněk připravených inkubací s nekrotickým / apoptotickým materiálem z relevantních nádorů a proč?
- (2) Jaké terapeutické strategie by disertant zvolil ve stejném modelu aby předešel vzniku imunosuprese při vakcinaci a prevenoval uplatnění imunosuprese navozené růstem nádoru v organismu před začátkem léčby? Jak by vyloučil uplatnění imunosupresivních buněčných subpopulací (které zde mohou hrát úlohu?) zejména subpopulací dendritických a myeloidních buněk?
- (3) Vysvětlíte pojem „ imunoediting“ nádorů, který je dnes často uvažován v anglické literatuře. Jak mohou změny nádorové populace tímto pojmem myšlené ovlivnit výběr terapeutické strategie u těchto nádorů?
- (4) Disertant uvažuje ve své práci o úspěchu terapeutické strategie především z hlediska kvantity a kvality efektorových buněk a mechanismů. Jak ale může výsledek léčby ovlivnit kvantita a kvalita některých molekul (MHC ,TRA,etc), jejichž přítomnost je potřebná pro úspěch léčby na povrchu terčových (nádorových) buněk?

Závěr: předkládaná disertace prokazuje předpoklady disertanta k další tvůrčí vědecké práci,splňuje kriteria pro obhajoby a udělení titulu PhD a proto tuto práci d o p o r u č u j i komisi přijmout jako podklad k obhajobě.

Prof. MUDr. Jan Bubeník, DrSc.

V Praze dne 11. dubna 2006