



Oponentský posudek na disertační práci Ingrid Polákové „Gene Immunotherapy of Cancer: DNA Vaccines against HPV16“.

Mgr. Ingrid Poláková předkládá anglicky psanou disertační práci, jejímž tématem je genová imunoterapie a optimalisace protinádorové vakcinace pomocí DNA. Disertace je sestavena jako soubor čtyř publikovaných článků opatřený úvodem a souhrnnou diskusí. Mgr. Poláková je první autorkou jednoho z článků. Hlavními výsledky, které tyto práce přinášejí, jsou i. aminokyselinové substituce v imunodominantních epitopech onkoproteinu E7 umožňující únik z kontroly protinádorové imunity, ii. zvýšená imunogenicita terapeutických DNA vakcín proti onkoproteinům E6 a E7 sdruženým s bakteriální β -glukuronidázou, iii. subkutánní aplikace peptidových vakcín pomocí tetovacího přístroje, a iv. zvyšování imunogenicity DNA vakcín proti E6 eliminací splicingu alternativního intronu. Účinnost DNA vakcín byla testována v tradičním modelu myších isogenních nádorů vyvolaných inokulací buněčné linie TC-1 transformované onkogeny E6/E7 HPV16. Toto experimentální uspořádání umožňuje citlivé rozlišení účinnosti jednotlivých variant DNA vakcín a optimalizaci imunizačních schemat. Výsledky disertační práce jsou tak do značné míry metodické. Autorka uzavírá svoji disertaci souhrnem modifikací DNA vakcín proti E6/E7, které vedou k zvýšení imunogenicity a snížení onkogenicity a které mohou být využity pro přípravu účinné a bezpečné terapeutické vakcíny proti cervikálnímu karcinomu.

V teoretické části je podán logický a přiměřeně obsáhlý úvod do problematiky. Shrnutí a diskutován je i současný stav vývoje profylaktických a terapeutických vakcín na úrovni výsledků preklinických i klinických (Tab. 4 a 5). Je zde vysvětlena potřeba další optimalisace DNA vakcín proti onkoproteinům E6/E7, postrádám ale jasnou formulaci bezprostředních cílů (ty jsou uvedeny pouze v autoreferátu). K teoretické části mám několik dotazů:

- Byla analyzována integrace HPV z genomického pohledu? Může mít místo integrace vliv na latenci nebo nádorovou progresi?
- Jaký je současný pohled na distribuci a presentaci antigenu při intramuskulární aplikaci DNA vakcín? Tradičně se tvrdilo, že hlavní cílovou buňkou je zde myoblast. Jak je dokumentována složitější dráha směrem k dendritickým buňkám v lymfatických uzlinách (strana 33)? Jak lze při tak komplikovaném přenosu vysvětlit vysokou účinnost DNA vakcinace při subkutánní aplikaci?

Experimentální část nahrazuje soubor čtyř publikovaných prací, kde je Mgr. Poláková první autorkou nebo spoluautorkou. Na tuto část potom navazuje shrnující diskuse, která se drží publikovaných výsledků, interpretuje získaná data a analyzuje problémy. Diskuse je zdařilá, chybí mi jen srovnání s literárními daty získanými na jiných modelech. Zajímalo by mě, jak se DNA vakcíny uplatňují proti jiným nádorům a proti jiným virům. Jsou cesty vedoucí ke zvyšování imunogenicity DNA vakcín universální? Rovněž bych se rád zeptal na možnosti a případné problémy přenosu zkušeností z myšičího modelu na terapeutickou vakcínu určenou pro klinické využití.



Ústav molekulární genetiky AV ČR, v.v.i.

Po formální stránce je práce napsána přehledně, logicky a pečlivě. Úroveň angličtiny je velmi dobrá, našel jsem jen minimum nevýznamných chyb nebo překlepů. Vytknul bych jen nejednotnost při používání pravopisu britské a americké angličtiny.

Vzhledem k tomu, že všechny popisované výsledky byly publikovány a že jsem v příložených člancích nenalezl žádná sporná nebo nejednoznačná tvrzení, omezují se na dotazy k teoretickému úvodu a diskusi (viz výše).

Při celkovém pohledu považuji předloženou disertaci za solidní příspěvek ke kontinuálnímu proudu výsledků z renomované laboratoře na Oddělení experimentální virologie ÚHK. Závěrem konstatuji, že Mgr. Ingrid Poláková předloženou disertační prací prokázala schopnost samostatně vědecky pracovat, pomocí náročných metodik získávat nové vědecké poznatky a uplatnit je v mezinárodních časopisech. Doporučuji, aby práce byla přijata jako podklad pro udělení titulu PhD.

V Praze dne 16.11. 2010

RNDr. Jiří Hejnar, CSc.