

Posudek na disertační práci Mgr. Marty Petráčkové

Mgr. Martina Petráčková vypracovala disertační práci s názvem „Geneticky modifikované buněčné vakcíny proti bcr-abl transformovaným buňkám.“ na oddělení Experimentální virologie, Ústavu hematologie a krevní transfuze pod vedením Prof. MUDr. Vladimíra Vonky Dr.Sc.

Předložená práce je příspěvkem k vývoji buněčných vakcín pro imunoterapii chronické myeloidní leukemie. Této problematice se laboratoř Prof. Vonky věnuje řadu let.

Práce je založena na pracích publikovaných v časopisech Neoplasma, 2009 (IF 1,171), Oncology Reports 2009, a dvou recentních pracích publikovaných v International Journal of Oncology 2012 (IF 2,571). V e třech z těchto čtyř prací je Mgr. Petráčková první autorkou.

Cílem první části práce bylo získání geneticky modifikovaných buněk B210 se stabilní expresí interleukinů IL2, IL12 nebo GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony stimulating Factor). Tento cíl se podařilo beze zbytku splnit. Autoři navíc zjistili, v pokusech na myších, že všechny buněčné sublinie produkující výše zmíněné cytokiny ztratily onkogenní potenciál.

Druhá publikace se zabývá testováním účinků kombinace cyklofosfamidu, interferonu alfa, imanitinb mesylátu a vakcinace geneticky modifikovanými buněčnými subliniemi B210 na tumory indukované v myších buňkami transformovanými fúzním genem bcr-abl. Kombinace chemoterapeutik s buněčnými vakcínami přinesla úplnou nebo částečnou ochranu myší.

Třetím specifickým cílem bylo získání a otestování geneticky modifikovaných buněk 12B1 stabilně produkujících cytokin IL-2 nebo GM-CSF. Byly získány stabilní buňky produkující GM-CSF, které neztratily svůj onkogenní potenciál a po inokulaci myší poškozovaly jejich orgány.

Čtvrtý cíl navazuje na předchozí a je jím objasnění patogenity buněk 12B1 produkujících silně GM-CSF a prostudování vývoje orgánových změn. Získané výsledky této studie jsou velmi významné pro kritické zhodnocení využívání GM-CSF v imunoterapii.

Po formální stránce je práce členěna na kapitulu Úvod (1 strana), definování cílů práce a literární úvod (20 stran). Následují 4 publikace, před nimiž je vždy list s popisem cíle, hlavních výsledků publikace a také podíl Mgr. Petráčkové na publikaci. Následuje souhrnná Diskuze (11 stran), Závěr (1 strana) a bohatý Seznam literatury. V práci nechybí seznam zkratk.

Literární přehled se zabývá tumorigenesí, podstatou protinádorové odpovědi, inhibičními mechanismy protinádorové imunity a terapií nádorů. Zvláštní kapitoly jsou věnovány genové terapii a buněčným vakcínám. Poslední část přehledu pojednává o chronické myeloidní leukemii a její léčbě.

Literární přehled je zdařilým teoretickým úvodem do autorkou řešené problematiky. Obrazová dokumentace je na vysoké úrovni. Přehled je doplněn přehlednými tabulkami uvádějícími současné možnosti imunoterapie nádorů, přehled klinických studií

léčby modifikovanými nádorovými buňkami a také přehled dosavadních imunoterapeutických vakcín proti chronické myeloidní leukemii.

Rovněž detailní souhrnná diskuze je napsána dobře, autorka hodnotí střízlivě výsledky pokusů, uvádí výsledky jiných laboratoří a zároveň navrhuje další řešení.

Připomínky k formální stránce disertační práce:

Autorka se nevyvarovala některých nezdařilých výrazů (např už název práce „Geneticky modifikované buněčné vakcíny proti bcl-abl transformovaným buňkám.“ není správně česky)

V literárním úvodu chybí (nebo je spíše číslováním přeskočena) kapitola 2.5.

Otázky k diskusi:

Prosím o komentář práce vídeňské laboratoře Gulia Superti –Furgy publikované v říjnu 2012 v Nature Chemical Biology o slibných výsledcích kombinace danusertibu and bosutinibu v léčbě CML a vztahu účinku kombinace těchto látek k expresi protoonkogenu c-Myc.

Závěrem:

Disertační práce Mgr. Martiny Petráčkové splňuje všechny podmínky, aby mohla být přijatá jako práce disertační. Autorka v ní dokázala, že je výkonná experimentátorka se schopností správně interpretovat výsledky své práce. Práce je postavena na čtyřech pracích publikovaných v impaktovaných časopisech a přinášejících původní výsledky. Ve třech z nich je Mgr. Petráčková první autorkou.

Doporučuji, aby disertační práce byla přijata jako podklad pro další řízení k udělení doktorského titulu.

V Praze 13 .10 .2012

Doc. RNDr. Jitka Forstová CSc.