

Posudek disertační práce Mgr. Veroniky Vlkové: Epigenetické mechanizmy v regulácii prezentácie antigénu a protinádorová imunita

Mgr. Veronika Vlková predkladá disertačnú prácu, jejímž tématom je prevažne štúdium epigenetických mechanizmov ovplyvňujúcich imunitu proti rôznym modelovým nádorom u myši.

Práca je tvorená souborem 5 vedeckých publikácií jejíchž souhrnný impakt faktor je 22.125, kde doktorandka je dvakrát prvím autorkou. Práca je napsána slovensky.

Literárny prehľad problematiky (43 stran) je rozčlenený na 4 časti, ktoré tematicky súvisí s obsahom výsledkovej časti práce. Autorka sa venovala týmto témam: Úloha imunitného systému pri protinádorovom dozore, teórie imunoeditace nádorů, hlavné únikové mechanizmy nádorů a úloha DNA metylace pri regulácii genovej exprese. Úroveň spracovania všetkých témata má výbornú úroveň, jednotlivé javy sú doložené príkladmi a sú vysvetlené hlavné efektorové mechanizmy. Najviac do hĺbky je spracovaná časť o epigenetické regulácii exprese savčích buniek.

Kapitola Výsledky zahŕňa 5 publikácií. Čtyri již byly uveřejněny, nejnovější práce je ve stádiu revize. U každé práce je uveden autorčin podíl, který se postupně v průběhu studia zvyšoval. U posledních dvou prací byl již zásadní. Disertantka prováděla řadu stanovení, spracovávala a hodnotila výsledky pokusů, a podílela se na sepisování publikácií. Výsledky všetkých prací sú významné a díky tomu byly publikovány v mezinárodných odborných časopisech s IF. Všetchny práce spolu súvisia. Jejich tématom je analýza mechanizmov uplatňujúcich sa pri imunoterapii experimentálnych nádorů pomocí látok stimulujúcich a regulujúcich imunitný systém s dôrazom na charakterizáciu imunosupresívnych činiteľů a analýzu jejich mechanizmov. Vyústěním těchto snah je prozatím poslední rukopis obsahující zajímavé zjištění, že interferon gama funguje jako regulátor metylace CpG ostrovů v promotorech genů kódujících molekuly účastníci se prezentace antigenů. Výsledek této práce lze považovat za prioritní.

Kapitola Diskuze (5 stran) věcně vychází z diskuzí v jednotlivých publikáciích a je adekvátní obsahu disertační práce.

Na závěr je zařazen souhrn získaných výsledků vyjadřující hlavní podstatu výsledků práce.

Otázky pro autorku:

1. Na str. 5 stojí věta: „Equilibrium je fází kontroly nádorové imunogenicity“. Prosím o vysvětlení co v tomto případě rozumíte imunogenicitou.
2. Jak se statisticky vyhodnocují výsledky stanovení metylace cytosinů v sekvenci DNA získané pomocí bisulfitové metody.
3. Bylo by též možné dosáhnout zvýšení exprese MHC 1. třídy pomocí interferonů 1. třídy?
4. Koreluje stupeň metylace APM genů v nádorech s expresí genu (mRNA) pro alfa řetězec MHC 1. třídy?
5. Existuje heterogenita v míře metylace promotoru APM genů v rámci nádorů TC-1/A9? Je toto známo u jiných experimentálních či lidských nádorů.
6. Má stanovení metylace v promotoru APM genů prognostický význam pro klinickou léčbu?

Kritické připomínky:

1. Str 49. Cíl práce číslo 3 ve znění: „Rozšířit’ predmet záujmu o monitorovanie génov s imunosupresívnym účinkom mikroprostredia nádoru počas rastu a liečby nádoru.“ není vzhledem k obsahu následujících odstavců výstižný.
2. V publikaci 2 na str. 1536, obr. 3 je IL2 místo IL12
3. Z textu na str. 50 plyne, že byla prováděna terapie s IL12, avšak podle publikace šlo o ovlivnění slezinných buněk in vitro
4. Správnost pravopisu nedokážu posoudit, pouze v případě spojení „efekt epigenetického agensu“ bych dala přednost používání v nesklonném tvaru jako většina Slováků jejichž texty jsem našla na internetu. Tvar „agensu“ tam byl jen jednou.

Závěr:

Předložená práce splňuje požadavky na zkrácenou formu disertační práce a je důkazem, že autorka je schopna samostatně vědecky pracovat, získávat nové vědecké poznatky a tyto poznatky účinně prezentovat odborné veřejnosti. Svým rozsahem i obsahem lze práci zahrnující výsledky 5 publikací zařadit mezi nadprůměrné. Doporučuji přijetí práce jako podklad pro udělení titulu PhD.

V Praze 4. června 2014

RNDr. Šárka Němečková DrSc.