

POSUDEK DOKTORSKÉ DIZERTAČNÍ PRÁCE

DENDRITICKÉ BUŇKY U SOLIDNÍCH NÁDORŮ UROGENITÁLNÍHO SYSTÉMU

MUDR. IVO MINÁRIK

ROZBOR DIZERTAČNÍ PRÁCE

Dizertační práce shrnuje dosažené výsledky během studia na 80 stranách. Práce obsahuje abstrakt v českém a anglickém jazyce, obecný úvod na 29 stranách, jehož součástí je i přehledový článek publikovaný v časopise Polish Journal of Urology. Hypotézy a cíle práce jsou definovány přehledně v samostatné kapitole. Materiál a metodika, stejně i výsledky a diskuze jsou pro jednotlivé řešené otázky uvedeny ve třech publikovaných článcích v časopisech s impakt faktorem. Metodické aspekty přípravy buněčné imunoterapie u karcinomu prostaty nebyly publikovány a jsou v práci vypsány v samostatné kapitole. V závěru práce jsou stručně shrnuty dosažené výsledky. Seznam literatury je řazen abecedně. Po obsahové stránce se práce věnuje několika okruhům. U pacientek s karcinomem ovaria a u pacientů s karcinomem prostaty zkoumá podmínky pěstování dendritických buněk z periferních monocytů, indukci apoptózy nádorových buněk UV zářením, expozici dendritických buněk nádorovým buňkám a u pacientek s ovariálním karcinomem indukci protinádorové odpovědi in vitro. V rámci léčby pacienta s karcinomem prostaty bylo zkoumáno optimální kultivační médium, optimální aktivační činidlo pro maturaci dendritických buněk, ovlivnění počtu regulačních T lymfocytů a kinetika odpovědi po aplikaci vakcíny prostřednictvím tumor specifických cytotoxických T-lymfocytů. U pacientů v karcinomem ledviny bylo korelováno zastoupení dendritických buněk, neutrofilů a regulačních T lymfocytů v krvi a v tkáni nádoru s klinickým stadiem onemocnění, počet buněk v krvi byl srovnáván se zdravými kontrolami.

PŘEDNOSTI DIZERTAČNÍ PRÁCE

Z dizertační práce jednoznačně vyplývá, že student měl možnost pracovat ve zkušeném vědeckém týmu, že se účastnil laboratorní práce a řady experimentů ke stanovení nejvhodnějšího postupu. To vidím jako zcela zásadní přednost, výjimečnou u studenta oboru experimentální chirurgie.

NEDOSTATKY DIZERTAČNÍ PRÁCE

Osobně bych nedal přednost abecednímu řazení seznamu literatury, ale to nelze označit za nedostatek práce.

AKTUÁLNOST ŘEŠENÉHO PROBLÉMU

Řešený problém je velmi aktuální: Cílená buněčná imunoterapie může přinést pozitivní léčebný efekt do stádií nádorových onemocnění, která v současné době léčitelná nejsou.

POUŽITÉ METODY A POSTUPY

Experimentální metody optimalizované v rámci řady laboratorních pokusů jsou vlastně hlavním výsledkem práce.

VÝSLEDKY PRÁCE (KTERÉ JE MOŽNÉ POVAŽOVAT ZA NOVÉ VĚDECKÉ POZNATKY)

U pacientek s ovariálním karcinomem byla určena doba 24 hodin po UV ozáření jako optimální pro největší výtěžnost apoptotických nádorových buněk. Byla určena doba 4 hodin jako optimální pro kokultivaci nezralých dendritických buněk s apoptotickými nádorovými buňkami. Bylo zjištěno, že maturované pulzované dendritické buňky více indukovaly proliferaci specifických T lymfocytů. U pacientů s vysokým rizikem relapsu karcinomu prostaty po radikální prostatektomii nebyl prokázán významný rozdíl v expresi povrchových molekul charakterizujících maturační stav dendritických buněk a významný rozdíl ve fagocytární aktivitě dendritických buněk oproti zdravým kontrolám. V rámci přípravy vakcíny pro pacienta s karcinomem prostaty bylo zjištěno, že maturace dendritických buněk pomocí poly I:C vedla ve srovnání se směsí IL-1, IL-6, TNF a PGE2 k vyšší proliferaci specifických T lymfocytů. Proliferace specifických T lymfocytů byla po několika dávkách vakcíny zjištěna in vivo. U pacientů s nádory ledviny byly v krvi zjištěny vyšší počty dendritických buněk, vyšší počet neutrofilů a vyšší počet regulačních T lymfocytů ve srovnání se zdravými jedinci.

KVALITA FORMÁLNÍHO ZPRACOVÁNÍ DIZERTACE

K formálnímu zpracování dizertace nemám připomínek.

VÝZNAM PRÁCE PRO DALŠÍ VÝVOJ VĚDNÍHO OBORU A MOŽNOSTI APLIKACE JEJÍCH VÝSLEDKŮ V PRAXI

V rámci studií s jedinci s karcinomem ovaria a prostaty byly použity dendritické buňky derivované z monocytů a získané z periferní krve pacientů. Jednoduchý způsob získání nezralých dendritických buněk je pozitivem. Takto připravené dendritické buňky byly funkční a u pacientek s karcinomem ovaria indukovaly specifické T lymfocyty. Stejný efekt byl zaznamenán u pacienta s karcinomem prostaty.

ÚROVEŇ PUBLIKACÍ, KTERÉ JSOU SOUČÁSTÍ DIZERTAČNÍ PRÁCE

Dizertační práce je z větší části komentářem k třem článkům publikovaných v časopisech s impakt faktorem. Jedna ze třech publikací je kasuistickým sdělením. Pro všechny publikace platí to, že jejich hlavním tématem a výsledkem je zavádění jednotlivých kroků přípravy buněčné imunoterapie do správné výrobní praxe. I z tohoto důvodu považuji úroveň publikací, na nichž je dizertační práce založena, za vyhovující.

ZÁVĚR- DIZERTAČNÍ PRÁCE PROKAZUJE PŘEDPOKLADY AUTORA K SAMOSTATNÉ TVOŘIVÉ VĚDECKÉ PRÁCI, A PROTO DOPORUČUJI UDĚLENÍ TITULU PH.D.

MUDr. Viktor SOUKUP, Ph.D.

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Ke Karlovu 6

128 08 Praha 2