

Praha, 8. srpna, 2022

## POSUDEK OPONENTA DISERTAČNÍ PRÁCE

Autorka disertační práce: MUDr. Lenka Hejretová  
Lékařská fakulta v Plzni  
Univerzita Karlova

Název práce: Imunitní monitorace a imunoterapie po alogenní transplantaci křevetvorných kmenových buněk.

Studijní program: Anatomie, histologie a embryologie

Posuzovaná práce MUDr. Hejretové se komplexně věnuje novým moderním postupům buněčné imunoterapie využívaných v klinických studiích pro potlačení rozvoje GVHD po transplantaci křevetvorby. Práce detailně analyzuje dva léčivé přípravky vyvíjené na pracovišti školitele, jeden na bázi mesenchymálních stromálních buněk, u kterého se autorka zaměřila především na kontroly kvality a porovnání různých strategií výroby a druhý využívající expandované iNKT buňky, kde autorka získala cenná data popisující průběh rekonstituce iNKT buněk po podání pacientům.

Disertační práce má detailně a velmi přehledně zpracovanou **úvodní část**, která se věnuje hlavním výhodám a nástrahám využití alogenní transplantace hematopoézy. Krom popisu různých strategií, včetně porovnání různých zdrojů buněk, autorka celou problematiku poutavě zasadila do kontextu historického vývoje léčby, a především do současného kontextu poznání a využívání transplantace hematopoézy v Česku i celosvětově včetně přehledů aktuálních klinických údajů.

**Úvod** práce je dobře strukturován a autorka používá aktuální reference k současné literatuře. Práce má jasně definované **cíle**, které se věnují dvěma rozdílným buněčným typům s jasným imunomodulačním potenciálem GvHD. Na základě cílů autorka formuluje 4 hypotézy které jsou v disertační práci otestovány. **Materiál a metody** jsou detailně a srozumitelně popsány, včetně jednotlivých technik a schémat včetně popisu kohort pacientů a odběrů. Kapitola **výsledky** srozumitelně vysvětluje získaná data, graficky přehledné obrázky jsou pečlivě popsány. Fenotyp MSC buněk je definován dostatečným množstvím metod včetně exprese povrchových znaků, proliferační a metabolické aktivity. Druhá část výsledků přehledně monitoruje rekonstituci iNKT buněk u kohorty 22 pacientů po aloHSCt. V **diskuzi** autorka vysvětluje dosažené výsledky v širším kontextu a s uvedením literatury. Autorka diskutuje aplikační potenciál dosažených výsledků, včetně potvrzení konzistentní kvality MSC přípravků a definice potenciálního využití iNKT v dalších klinických studiích. **Závěr** práce jasně vysvětluje výsledky a ověření jednotlivých hypotéz.

Drobné formální nedostatky, například opakované vysvětlování zkratk (MFI) nebo chyba v legendě obrázku číslo 11, nijak nesnižují kvalitu disertační práce.

Celkové hodnotím disertační práci jako velmi precizně připravenou, dobře členěnou a srozumitelnou. Data jsou velmi dobře graficky zpracována a popsána, úvod i diskuze jsou vyvážené a autorka dobře vysvětluje svá pozorování a kriticky je zasazuje do širšího kontextu. Část výsledku práce již byla publikována (Hejretová et al 2020). Výsledky mají jasný aplikační potenciál a jsou důležité pro budoucí charakterizaci a kontrolu léčivých přípravků na bázi MSC, případně budou využity při plánování a přípravě dalších klinických studií.

**Disertační práce předložená MUDr. Lenkou Hejretovou obsahuje všechny náležitosti rigorózní práce. Z výše uvedených důvodů doporučuji disertační práci k obhajobě.**

**Dotazy:**

Autorka uvádí (str. 26), že MSC neexprimují HLA antigeny první třídy. Prosím o detailnější rozbor literatury a případných konsekvencí pro terapeutické podání, v literatuře se vyskytují například pozorování o expresi neklasických MHC molekul první třídy na MSC.

Zastoupení iNKT buněk mezi leukocyty je velmi variabilní. Autorka udává 0,01-0,93% s odkazem na starší literaturu (Montoya et al. 2007, Lucas et al. 2003, Dellabona et al. 1993). Je tato variabilita (až 100 násobný rozdíl) pozorována i ve vzorcích dárců alogenních HSPCs využitých ve studii? Je pravděpodobné, že dané zastoupení iNKT u dárců bude replikováno i při rekonstituci krvetvorby u příjemců aloHSCT?

Autorka popisuje, že rekonstituce iNKT buněk probíhá nelineárně. Existují příklady, že podobně nelineárně probíhá u daných pacientů i rekonstituce jiných buněčných typů? Nebo je nelineární rekonstituce specifická pro iNKT buňky?

Korelují některé parametry rekonstituce iNKT buněk s aktuálním klinickým stavem pacienta nebo s jeho prognózou?

**Mgr. Jan Frič, Ph.D.**

Vedoucí oddělení výzkumu moderní imunoterapie  
Ústav hematologie a krevní transfuze  
U Nemocnice 2094/1, 128 00 Praha 2  
jan.fric@uhkt.cz

Principal Investigator – Cellular and Molecular Immunoregulation Group  
Mezinárodní Centrum Klinického Výzkumu  
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně