



Lékařská fakulta  
Univerzity Palackého  
v Olomouci

Hemato-onkologická  
klinika

## Oponentský posudek disertační práce

**Autor práce:** MUDr. Ivana Zubatá

Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Hematologická klinika FNKV

**Název práce:** Fyziologie a patologie nekonvenčních lymfocytů

**Školitel:** doc. MUDr. Jan Novák, Ph.D.

**Oponent:** doc. MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika FN a LF UP Olomouc

**Obor DSP:** Fyziologie a patofyziologie člověka

---

Disertační práce „Fyziologie a patologie nekonvenčních lymfocytů“ je věnována tzv. MAIT buňkám, tedy se sliznicí asociovaným T lymfocytům. Jde o téma aktuální a zajímavé, s praktickými klinickými dopady, přitom literárně spíše opomíjené.

Práce je standardně koncipována, její celkový rozsah včetně příloh činí 131 stran. Rozsah vlastní výzkumné práce je 35 stran. Seznam literatury obsahuje 235 odkazů.

Teoretický úvod představuje přehled důležitých informací o MAIT buňkách, historii jejich poznání, základních charakteristikách a strukturách, vývoji, fenotypovém profilu, frekvenci, lokalizaci, subpopulacích, způsobech aktivace, cytokinovém profilu. Dále popisuje roli těchto buněk v imunitním systému a také v patogenezi vybraných závažných skupin onemocnění včetně nádorových.

---

Hemato-onkologická klinika  
Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc  
tel.: +420 588 444 305



Autorka také uvádí stručné klinické informace týkající se hematoonkologie, resp. vybraných údajů o skupinách onemocnění a léčebných postupech úzce souvisejících s výzkumnou částí disertační práce, především o vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krevetvorných buněk.

Výzkumná část se skládá ze dvou projektů.

Hlavní projekt je nazván „Vysoký počet předtransplantačních MAIT buněk předpovídá příznivý průběh myeloidní aplázie“. Vychází z hypotézy, že MAIT buňky mají v průběhu autologní transplantace protektivní funkci – snižují riziko komplikací, zejména infekčních. Cílem práce bylo sledovat vybrané faktory reflektující průběh a komplikace během autologní transplantace krevetvorných buněk u hematoonkologických nemocných a korelovat je s velikostí populace MAIT buněk před zahájením vysokodávkované chemoterapie. Studovaný soubor se skládal ze 100 pacientů, u kterých byla v rámci terapie jejich základního onemocnění indikována uvedená terapie. Jednalo se převážně o nemocné s mnohočetným myelomem (57 %), menší část tvořili nemocní s lymfomy. Popis projektu zahrnuje kromě základních charakteristik pacientů a jejich onemocnění a léčby také typ režimu vysokodávkované chemoterapie, použitou podpůrnou terapii, metodiku realizace laboratorních odběrů a vyšetření, klinických vyšetření a statistické analýzy.

K významným výsledkům projektu patří nález negativní korelace mezi velikostí populace MAIT buněk a délkou hospitalizace po autologní transplantaci a také maximální hodnotou C-reaktivního proteinu. Dalším nálezem je nižší potřeba substituce erytrocytů po autologní transplantaci u nemocných s větší populací MAIT buněk. U nemocných po režimu BEAM navíc s velikostí MAIT populace negativně koreluje i počet febrilních dní a potřeba substituce trombocytů. Autorka korektně zmiňuje a komentuje i některé limitace svého výzkumu – zejména výraznou heterogenitu souboru pacientů, kterou částečně řeší samostatným vyhodnocením podsouboru nemocných léčených pouze režimem BEAM.

Druhý projekt s názvem „Analýza fenotypu a funkce subpopulací slizničně asociovaných invariantních T buněk“ byl zaměřen na výzkum samotných MAIT buněk, na jejich subpopulace a funkce. K analýze byly využity vzorky odebrané zdravým dárčům. Výsledky analýz částečně odpovídaly publikovaným údajům – byla nalezena převaha dvou hlavních subpopulací MAIT buněk: CD8+ a dvojitě negativní CD8- CD4-, které však oproti publikovaným datům vykazují některé rozdíly – např. významný cytotoxický potenciál se schopností



produkce prozánětlivých cytokinů TNF-alfa, INF-gamma a granzymu B je vyšší v subpopulaci CD8+ MAIT buněk. Nebyla také prokázána produkce IL-10 po stimulaci ionomycinem a PMA.

Metody zpracování studovaných témat včetně interpretace výsledků analýz považuji za adekvátní. Výsledky obou studií byly publikovány v impaktovaných časopisech a prošly oponentním řízením v příslušných redakčních radách.

Jako malý nedostatek nesnižující odbornou úroveň práce vnímám překlepy či chyby v textu související nejspíše s jeho úpravami, které místy činí text poněkud méně čtivým.

Na MUDr. I. Zubatou mám 3 otázky, které se vztahují k tématu její disertační práce:

- 1) Podle jakých kritérií byli vybráni nemocní zařazení do analýzy? V jakém časovém období (které roky) byli transplantováni?
- 2) Bylo vyšetření velikosti populace MAIT buněk u tomto souboru nemocných opakováno i po transplantaci? Pokud ano, s jakými výsledky?
- 3) V práci zmiňujete některé způsoby možného využití MAIT buněk v klinické praxi. Který z nich považujete za aktuálně nejbližší rutinní klinické praxi?

Mohu konstatovat, že předložená práce splňuje požadavky standardně kladené na disertaci. Uchazečka prokázala velmi dobrou orientaci v řešené problematice, tvůrčí schopnosti a předpoklady k vědecké práci.

Doporučuji proto předloženou disertační práci k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby udělení akademického titulu doktor, ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Olomouci 26. srpna 2023

doc. MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph.D.