

RNDr. Marek Kovář, PhD.
Mikrobiologický ústav AVČR, v.v.i.
Václavská 1083
14220, Praha 4 – Krč
Tel.: 241062362
makovar@biomed.cas.cz

V Praze dne 8.2.2017

Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Simony Partlové „Nádorové mikroprostředí a význam protinádorové imunity pro klinický průběh lidských nádorových onemocnění“

Tématem předložené disertační práce je studium interakcí nádor-imunitní systém, a to zejména s ohledem na vlastnosti nádorového mikroprostředí a klinický význam protinádorové imunitní reakce pro průběh a prognózu nádorových onemocnění. Disertační práce je založena na čtyřech článkách publikovaných v mezinárodních odborných časopisech, přičemž u jedné z nich je předkladatelka disertační práce prvním autorem. Všechny práce jsou publikovány v kvalitních vědeckých periodících s dobrým IF (5,5 – 6,4). Autorka vypracovala tuto svou disertační práci pod vedením prof. Radka Špíška na oddělení imunologie 2. LF UK a/nebo v biotechnologické firmě SOTIO a téma práce tak samozřejmě zapadá do odborného zaměření obou těchto pracovišť.

Práce má dnes již v podstatě klasickou formu se zmíněnými čtyřmi příloženými publikacemi. Práci hodnotím (včetně příloženého „autoreferátu“) z formálního hlediska a z hlediska struktury, logiky a členění práce jako ne příliš kvalitní. Obecně má autorka problémy s přesností vyjadřování, a dále ve srozumitelném a smysluplném navazování textu. Některé pasáže jsou navíc v podstatě jen velice vágním textem s minimem informačního toku (typicky např. kapitola 12 – Závěr, ale i na mnohých jiných místech).

Úvod do problematiky (literární přehled) v délce cca 35 stran je poměrně hodně dlouhý a mohl by být o něco kratší. Rozhodně bych ale doporučoval, aby byl uveden číselně jako jedna kapitola práce (a dále samozřejmě členěn na podkapitoly). Autorka mohla v této části práce určitě použít větší množství obrázků. Navíc některé obrázky jsou reprodukovány v poměrně špatné kvalitě/rozlišení, takže jsou jen těžko srozumitelné (např. obr. 6). Obecně také postrádám v některých pasážích literárního přehledu více recentnějších citací, a dále některé části práce, např. podkapitola 2.1.1 literaturu necitují vůbec. Velmi nevhodně jsou zvoleny některé názvy kapitol literárního přehledu. Např. „Klíčové kroky v evoluci nádorů“ – autorka zřejmě měla na mysli klíčové kroky v tumorigenezi? Taktéž název kapitoly 5 „Dynamický vztah nádoru a imunitního systému, Imunogenita nádorů“ by bylo mnohem logičtější a přehlednější rozdělit na kapitoly dvě.

Kapitola 7 – Cíle práce je uvedena odstavcem, který je typickou ukázkou obecného vágního textu, který by určitě ve stanovení cílů práce být neměl. Pozitivně naopak hodnotím uvedení pracovní hypotézy u každého ze čtyř uvedených cílů práce.

Dalším problematickým bodem práce je kapitola 8 – Seznam použitých metod v celkovém rozsahu necelé jedné strany?! Dle mého názoru neměla autorka takovouto kapitolu zařazovat do své disertační práce vůbec (a odkázat se na Material and Methods v příložených publikacích), a nebo uvedené metodiky popsat standardním způsobem a v obvyklém rozsahu.

Připomínku mám taktéž k názvu kapitoly 9 – Výsledky a diskuze. Tato kapitola totiž žádnou diskusi uvedených výsledků neobsahuje, na což ukazuje například i fakt, že v ní není jediný odkaz na literaturu. Jako výsledky jsou zde přiloženy separáty výše zmíněných čtyř publikací, kde každá je opatřena cca jednostránkovým ucelujícím textem popisující provedené studie a jejich výsledky.

Práce má poměrně nezvykle jak kapitolu Souhrn, tak i kapitolu Závěr, což osobně pokládám za poněkud matoucí.

K předložené práci a „autoreferátu“ mám ještě následující drobné připomínky:

- Celá práce trpí nepřesnými vyjádřeními a formulacemi, jako např. „Abychom zjistili, zda T lymfocyty infiltrující do nádoru vznikají *in situ*, nebo jsou do místa nádoru atrahovány z periferie, měřili jsme koncentraci různých chemokinů v supernatantech z buněk nádorové tkáně“ na straně 51, nebo „Navíc DC pulzované takto ošetřenými nádorovými buňkami dokázali indukovat nádorově-specifické T lymfocyty a naopak velmi nízké hladiny regulačních T lymfocytů.“
- Domnívám se, že správně by se mělo uvádět IFN- γ a nikoliv IFN γ .
- Znaménko + by se u čísel CD nomenklatury mělo uvádět v horním indexu, t.j. CD8⁺ a nikoliv CD8+
- V anglické verzi abstraktu v autoreferátu se hned v prvním odstavci nalézají dvě chyby (na druhém řádku odstavce by mělo být *invasiveness* místo „invasion“ a na posledním řádku *affect* místo „effect“).
- Citace v textu bych doporučoval uvádět jako čísla od jedné do X a v seznamu literatury je pod těmito čísly vzestupně uvést. Je to dle mého názoru výrazně přehlednější a také to zkrátí vlastní text.

Na autorku bych měl následující dvě otázky:

- 1) Uvádíte, že při imunogenní buněčné smrti dochází k aktivní sekreci ATP a pasivnímu uvolnění HMGB1 do extracelulárního prostoru. Osobně jsem se až dosud domníval, že uvolnění obou těchto molekul z buňky je v tomto procesu pasivní, a to v důsledku porušení plasmatické membrány. Opravdu existuje selektivní transportér, který by zajišťoval aktivní sekreci ATP ven z buňky?
- 2) Poměrně nepřesné je tvrzení, že imunogenní buněčná smrt je charakteristická expresí HSP70, HSP90 a kalretikulinu. Správně by samozřejmě mělo být uvedeno, že pro imunogenní buněčnou smrt je charakteristická exprese těchto molekul na buněčném povrchu. Je znám mechanismus translokace HSP molekul na buněčný povrch v průběhu imunogenní buněčné smrti?

Závěrem mohu konstatovat, že předložená práce řeší velmi zajímavou imunologickou problematiku a přináší nové výsledky a poznatky. Posunuje naše znalosti v daném oboru, čímž naplňuje hlavní účel a smysl disertační práce. Jelikož práce splňuje požadavek na minimálně tři publikace v impaktovaných časopisech, z nichž alespoň na jedné je předkladatel práce prvním autorem, doporučuji proto i přes značné formální nedostatky, aby práce byla přijata k obhajobě a stala se podkladem pro udělení titulu PhD.



RNDr. Marek Kovář, PhD.