

# Imunologický ZPRAVŮDAJ

---

VYDÁVÁ ČESKÁ IMUNOLOGICKÁ SPOLEČNOST, Z. S.

[WWW.BIOMED.CAS.CZ/CIS/](http://WWW.BIOMED.CAS.CZ/CIS/)



Česká imunologická  
společnost

Ročník XXXV (XLIX)

Číslo 1, 2020

**Imunologický zpravodaj** vydává Česká imunologická společnost, z. s.  
jako informační bulletin pro členy společnosti s finanční podporou Akademie věd ČR

**Redakční rada:** RNDr. Jiřina Bártová, CSc.  
Jindřiška Emmerová  
prof. RNDr. Blanka Říhová, DrSc.  
prof. MUDr. Helena Tlaskalová-Hogenová, DrSc.  
prof. MUDr. Zdenka Ulčová-Gallová, DrSc.  
MUDr. Luca Vannucci, Ph.D.

**Grafická úprava a sazba:** Bohuslav Šír

**Adresa:** Česká imunologická společnost, z. s.  
Václavská 1083, 142 20 Praha 4  
cis@biomed.cas.cz

**[www.biomed.cas.cz/cis](http://www.biomed.cas.cz/cis)**

Příspěvky do IZ přijímáme na adrese: cis@biomed.cas.cz

**Příspěvky nebyly jazykově upraveny.**

Imunologický zpravodaj je evidován u Ministerstva kultury ČR pod číslem MK ČR E 11167

ISSN 2533-6606

# Obsah

Úvodní slovo předsedy ČIS, z. s.....	4
Zápis z jednání výboru ČIS, z. s., 16. 6. 2020.....	5
Semináře ČIS, z. s., 2020.....	7
Zajímavé články.....	9
Den imunologie 2020.....	10
XXXVII. sjezd českých a slovenských alergologů a klinických imunologů XVI. kongres českých a slovenských imunologů .....	11
Ceny České imunologické společnosti .....	12
Jubilea.....	13
Akce.....	18
Obhajoby – abstrakty dizertačních prací.....	19

# Úvodní slovo předsedy ČIS, z. s.

## MILÉ KOLEGYNĚ, MILÍ KOLEGOVÉ,

především doufám, že jste všichni v pořádku a zdraví, navzdory koronavirové pandemii.

Celosvětové šíření viru SARS Cov-2 zbrzdilo mnohé naše aktivity, zablokovalo mezinárodní výměny, každého z nás omezilo v kontaktech a pracovních činnostech, stejně jako změnilo způsob života rodin a našich blízkých. Nyní se vracíme k normálnímu životu, ale s vědomím přítomnosti viru; část lidstva se s virem zatím nesešla a nové možnosti vzniku ohnisek infekce jsou možné. Část z nás byla zapojena buď do testování nebo do klinické podpory nebo do předávání správných informací veřejnosti. Můj vděk patří všem, kteří byli přímo v přední linii během kritické fáze pandemie.

Mnoho plánovaných kongresů a národních i mezinárodních aktivit bylo zrušeno (viz následující stránky) a budoucnost je stále nejistá. Přesto přese všechno přípravy společného kongresu České imunologické společnosti a Slovenské imunologické společnosti v říjnu v Praze pokračují. Doufáme, že mutační aktivity a adaptace viru by mohla snížit jeho patogenicitu a infektivitu, ale pouze sledování příštího období nám napoví, zda, jak a kdy možná druhá vlna přijde. Jistě, máme teď mnohem více údajů, ač ještě jen částečných, založených na omezeném počtu sledování, které později musí být utříděny a podrobeny meta-analýzám. Viděli jsme jak jsou „pre-peer-review papers“ umísťovány na internet a jak obtěžování bezprostředním publikováním čehosi může přinést nepřesné a rozporuplné údaje. To vytváří zmatek kvůli ne správně podloženým závěrům a v některých případech i zpětnému stahování dokumentů (např. hydroxychloroquinová historka). Situace, ve které žijeme, nás může naučit, jak je důležité zachovávat přísného vědeckého přístupu, který vede k řádnému sběru dat a jejich analýzám. Je evidentní, že v komunikaci je třeba podávat jednoduché a jasné zprávy. Hypotézy, otázky, vyžadující znalosti, a složité diskuze by měly být vyhrazeny vědeckým setkáním a ne časopisům a tzv. „talk show“ s rizikem nedorozumění a nemožnosti zcela vysvětlit smysl informací upravovaných pro novinářský efekt. To lidi mate. Pro celkové informace najdete na následujících stránkách výběr několika reprezentativních článků o COVID-19 biologii, imunologii a klinické praxi.

Toto období přineslo také věci dobré: studenti dokončili svá doktorandská studia a úspěšně obhájili dizertační práce (viz dále). Někteří význační kolegové oslavili nebo oslaví životní jubilea: MUDr. Ivo Miller devadesát, prof. MUDr. Jan Bubeník, DrSc., a RNDr. Renata Štěpánková, CSc., osmdesát a sedmdesátku slaví RNDr. Ivo Lochman, CSc., prof. RNDr. Jan Kopecký, CSc., a prof. RNDr. Vladimír Holáň, DrSc. ČIS srdečně děkuje těmto eminentním imunologům za jejich významné úsilí v rozvoji imunologie v České republice, přispění k imunologickému výzkumu a také aktivitám v roli učitelů a školitelů nových generací vědců, výzkumných pracovníků a doktorů. Osobně všem blahopřeji!

Informace o příštích akcích a setkáních jsou na dalších stránkách zpravodaje, ale aktualizace budou průběžně posílány podle toho, jak se bude vyvíjet situace kolem pandemie.

Všem přeji dobrý návrat do normální práce a hodně zdraví.

Srdečně

*MUDr. Luca Vannucci, Ph.D.*  
předseda České imunologické společnosti

# Zápis z jednání výboru České imunologické společnosti, z. s., 16. 6. 2020

Prezenční listina je součástí tohoto zápisu.

1. Dr. Vannucci, předseda Společnosti, zahájil jednání výboru ČIS. Schůze výboru byla odložena z původního dubnového termínu kvůli mimořádným opatřením v důsledku pandemie způsobené COVID-19. Z těchto důvodů se neuskutečnil ani Den imunologie plánovaný na 30. dubna 2020.
2. Dr. Vannucci informoval o probíhajících přípravách XXXVII. sjezdu CSAKI a SSAKI a XVI. kongresu ČIS a SIS; prezidentkou sjezdu a kongresu je prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc. Společnost Solen, organizátor akce, vyzvala zvané řečníky a aktivní účastníky k potvrzení účasti. Pro zvané je termín potvrzení 31. 7., pro aktivní účastníky 30. 6.  
Při zahajovacím ceremoniału budou předány Granátové imunoglobuliny.
3. Přítomní členové výboru odsouhlasili podání návrhů na nové držitele Granátového imunoglobulinu per rollam. Zasláné návrhy budou obsahovat stručnou charakteristiku navrhovaného. Všichni členové výboru obdrží výzvu k podání návrhů.
4. Významná jubilea členů Společnosti.  
Devadesáté narozeniny oslavil MUDr. Ivo Miler, CSc. Osmdesáti let se v roce 2020 dožívají prof MUDr. Jan Bubeník, DrSc., a RNDr. Renata Štěpánková, CSc. Sedmdesátiny slaví prof. RNDr. Vladimír Holář, DrSc., RNDr. Ivo Lochman, CSc., a prof. RNDr. Jan Kopecký, DrSc.  
Připomíná se sté výročí narození prof. MUDr. Ctirada Johna, DrSc., od jehož úmrtí letos uplynou dva roky. „Pocta prof. Johnovi“ by byla součástí programu rozšířeného semináře 3. 12. 2020. Výbor s tímto návrhem souhlasil.
5. Dr. Vannucci seznámil přítomné s programem podzimního cyklu seminářů ČIS. Přednášky jarního programu se podařilo zařadit do podzimního období. Seminář 3. 12. bude rozšířen o část věnovanou prof. Johnovi, Valné shromáždění ČIS, udílení cen ČIS za články publikované v r. 2019 a obohacen o hudební vložku. Rozšířený seminář tak nahradí Den imunologie, který nemohl proběhnout kvůli situaci kolem COVID-19 v původně plánovaném termínu.
6. Ceny ČIS jsou tradičně vypisovány dvě: Cena Jaroslava Šterzla a Cena Milana Pospíšila a Maria Campy. V souvislosti s nedávným úmrtím prof. Franca Moscy navrhl Dr. Vannucci rozšířit pojmenování Ceny na Cena ČIS – ARPA Milana Pospíšila, Maria Campy a Franca Moscy. Profesor Franco Mosca byl předsedou Nadace ARPA, která poskytuje finanční podporu udělované Ceně (viz výše), blízkým přítelem Milana Pospíšila a Maria Campy a v neposlední řadě učitelem a dlouholetým spolupracovníkem dr. Vannucciho. Byl také mezinárodně uznávaným odborníkem v oboru chirurgie. Prof. Mosca, prof. Campa a dr. Vannucci stáli při založení nadace ARPA. Posledně jmenovaný je stále členem vědecké rady. Nadace ARPA s uvedeným rozšířeným pojmenováním Ceny ČIS souhlasí a chápe jej jako vyjádření úcty prof. Moscovi. Čestným předsedou Nadace ARPA je Andrea Bocelli.  
Výbor ČIS návrh odsouhlasil.
7. Dr. Kverka, hospodář Společnosti, informoval o aktuální finanční situaci k 31. 5. 2020. ČIS na základě svých žádostí obdržela dotaci AV ČR ve výši 130 000,00 Kč.  
V souvislosti s mimořádnými opatřeními se některé akce nemohly uskutečnit a tyto dotace budou vráceny; jedná se o: Diskuzní fórum Host Pathogen, Den imunologie a ESID – jarní škola. Nově se o ně bude žádat pro r. 2021. Naopak konat se budou: X. Workshop o vztahu mezi strukturou a biologickými vlastnostmi polymerních léčiv, Workshop o subpopulaci s imunoregulační funkcí ve zdraví i v nemoci,

Semináře ČIS a vydávání Imunologického zpravodaje a údržba webových stránek. Dr. Bilej poznamenal, že bude pravděpodobně možné koncem roku požádat o finanční podporu na akce uspořádané ještě v roce 2020. Tato finanční podpora by byla poskytnuta právě z vrácených dotací za neuskutečněné akce 2020. Vědeckým společenstvem bude zaslána výzva k podání žádostí.

Příspěvek AVČR tvoří 70 % celkových nákladů na řešení činnosti (projektu) a Společnost doplácí 30 %. Vzhledem k omezeným prostředkům ČIS (a ostatně i AV ČR), je třeba dbát při návrhu nových aktivit na možnost získat chybějící částku jiným způsobem než z rozpočtu ČIS (a AV ČR). Toto není nijak neobvyklé a tradiční akce jako např. Host Pathogen Interaction Forum nebo ESID Spring School, původně plánované na letošní jaro, anebo Workshop o subpopulaci s imunoregulační funkcí ve zdraví i v nemoci, plánovaný pro letošní podzim, jsou významné pro zviditelnění Společnosti a zároveň nepředstavují žádnou finanční zátěž. Do Požadavku na podporu činnosti je třeba uvést ostatní zdroje financování (podnikatelská sféra, neziskové organizace, zahraniční zdroje) pro doplnění chybějící částky. K tomuto kritériu bude třeba přihlídnout také při předkládání Požadavků na podporu činnosti na rok 2021. Požadavky mohou být případně diskutovány výborem per rollam, zejména v případě, kdy se požadavků sejde více.

8. Dr. Vannucci zmínil plánované akce v r. 2021: CITIM 2021, 26.–29. dubna, Vilnius, Litva; 6. Evropský kongres imunologie (ECI 2021), Bělehrad, Srbsko, pořádaný ve spolupráci Tureckou imunologickou společností. ČIS bude zastoupena jedním řečníkem a dvěma předsedy sekcí.

9. Dr. Vannucci vyslovil myšlenku uspořádat jednodenní workshop na téma COVID-19. Mohli by být pozváni odborníci z oboru imunologie, virologie, epidemiologie, patologie, zejména ti, kteří byli přímo zapojeni do práce s nemocnými, v laboratořích apod. Mohli by se tak podělit o své zkušenosti a předat nové poznatky.

10. V souvislosti s nedávnými mimořádnými opatřeními se zpomalilo jednání o budoucnosti webové stránky ČIS.

Vzhledem k plánovanému ukončení činnosti serveru hostující webové stránky naší společnosti (<http://www.biomed.cas.cz/cis/>), jedná dr. Kverka s IT oddělením MBÚ AVČR, v. v. i., o přesunu webových stránek ČIS na servery MBÚ. Technické řešení „hostingu“ bude postaveno na redakčním systému Joomla! a aktualizace systému bude prováděna pracovníky IT oddělení MBÚ. Zároveň dojde k modernizaci webové prezentace, kdy požadované funkce nové stránky budou diskutovány v rámci výboru. Náklady pro ČIS budou představovat vytvoření webové stránky, kdy je možné využít hotová řešení (některá jsou i zdarma), nebo získat stránky vyvinuté pro MBÚ se slevou. V druhém případě se cena bude pohybovat v řádech několika tisíc Kč, v závislosti na komplexitě stránek. Předpokládá se, že údržba nového webu bude jednodušší než u webu stávajícího. Bude však třeba nově vytvořit obsah stránek a tento aktualizovat. Pro širší a rychlejší komunikaci se zvažuje rovněž založení některé ze sociálních sítí (facebook, instagram). Výbor diskutoval vhodnou formu a obsah komunikace ČIS a rozhodnul do diskuse zapojit celou členskou základnu. Dr. Kverka uvedl, že vzhledem k tomu, že nemáme finanční prostředky na zaplacení stálého pracovníka, navrhuje dotázat se studentů, kdo by měl zájem spolupracovat na přípravě a dále pak údržbě stránek a účtů sociálních sítí formou dobrovolnické práce, případně za malou finanční odměnu.

Dr. Filipp navrhl, aby na příštím jednání výboru (3. 12. 2020) byl dostatečný prostor věnován diskuzi o struktuře webové stránky.

11. Různé

- Dr. Filipp oznámil, že 14. EFIS-EJI Tatra Immunology Conference byla zrušena. O dalším termínu se bude jednat.
- Dr. Kverka zmínil možný společný kongres České imunologické společnosti a Československé společnosti mikrobiologické. Jednání probíhají s doc. Jiřím Gabrielem.

Zapsala: *Jindra Emmerová*  
sekretářka ČIS, z. s.

*MUDr. Luca Vannucci, Ph.D.*  
předseda ČIS, z. s.



# Semináře

## České imunologické společnosti, z. s., 2020

V prvních týdnech roku proběhlo několik seminářů a byl připraven celý harmonogram až do konce června, tedy až do prázdnin. Než mohl být rozeslán, do odvolání se musely semináře pozastavit a v jarním období už se tak žádný seminář neuskutečnil. Je připraven podzimní program a snahou bylo přesunout jarní přednášky do podzimních termínů.

***Pokud není uvedeno jinak, semináře se konají ve čtvrtek ve 13:00 v přednáškovém sále (kinosále) FGÚ AV ČR, v. v. i., Vídeňská 1083, Praha 4***

### **10. září 2020**

Petr Dráber

Haškova posluchárna ÚMG AV ČR, v. v. i.

Společná pracovní schůze České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP a České imunologické společnosti, z. s.

Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.

***Žírné buňky za hranicemi alergií***

### **17. září 2020**

Marie Černá

Ústav lékařské genetiky 3. LF UK, Praha

***Lékařská genetik na počátku 21. století***

### **24. září 2020**

Milada Šírová

Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.

***Možnosti využití laboratorních zvířat v MBÚ: současný stav, pravidla, rizika***

### **1. října 2020**

Jan Kopecký

Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i.

***Healthy adipocyte***

### **7.–10. října 2020**

O2 universum Praha

XXXVII. sjezd ČSAKI a SSAKI

XVI. kongres ČIS a SIS ČIS, SIS, Praha

### **15. října 2020**

Jiří Hejnar

Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.

***CRISPR/Cas9 editing of viral receptors and biotechnological approach to host resistance***

## **22. října 2020**

Milan Reiniš

Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.

**STAT1 and STAT3 signalling pathways in cancerogenesis and antitumour immunity**



## **5. listopadu 2020**

Miloslav Kverka

Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.

**Immunomodulatory properties of commensal microbiota, diet and antibiotics**



## **12. listopadu 2020**

Lékařský dům, Praha

ČSAKI

**Moderní trendy v alergologii a klinické imunologii**



## **19. listopadu 2020**

David Funda

Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.

**Tolerogenic dendritic cells among emerging cell-therapies in type 1 diabetes**



## **26. listopadu 2020**

Oldřich Benada

Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.

**Název bude doplněn**



## **3. prosince 2020**

Marek Šťastný

Bristol-Myers Squibb, spol. s r. o.

**Tumor heterogeneity: problem for chemotherapy or targeted therapy, but possible predictor for immunotherapy?**

Valné shromáždění České imunologické společnosti, z. s.

Předávání cen ČIS

Pocta Ctiradu Johnovi



## **10. prosince 2020**

Autoklub, Opletalova 29, Praha 1

**Předvánoční setkání alergologů a klinických imunologů**





**UPOZORŇUJEME NA NĚKTERÉ ZAJÍMAVÉ ČLÁNKY,  
KTERÉ BYLY AKTUÁLNĚ PUBLIKOVÁNY V SOUVISLOSTI  
S CELOSVĚTOVOU PANDEMIÍ COVID-19.**

**Vědci AV ČR vyvíjejí nový biosenzor pro odhalování koronaviru**

[www.avcr.cz/cs/veda-a-vyzkum/matematika-fyzika-a-informatika/  
Vedci-AV-CR-vyvijejí-novy-biosenzor-pro-odhalovani-koronaviru/](http://www.avcr.cz/cs/veda-a-vyzkum/matematika-fyzika-a-informatika/Vedci-AV-CR-vyvijejí-novy-biosenzor-pro-odhalovani-koronaviru/)

**The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention**

[www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8](http://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8)

**Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19  
Convalescent Individuals**

[www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761320301813#](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761320301813#)

**Immunology of COVID-19: current state of the science**

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>

**A Dynamic Immune Response Shapes COVID-19 Progression**

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.021>

**SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults:  
what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes**

<https://doi.org/10.1007/s11357-020-00193-1>

**Long-term Coexistence of SARS-CoV-2 with antibody response in COVID-19 patients**

<https://doi.org/10.1002/jmv.25946>

## Den imunologie 2020

Jako každoročně i letos se připravoval celodenní seminář věnovaný Dnu imunologie. Měl se konat 30. dubna 2020. Na dopoledne bylo plánováno vystoupení držitelů Cen ČIS za r. 2018, které převzali v prosinci 2019. V odpolední hlavní přednášce jsme se těšili na prof. Grahama Pawelce z Univerzity v Tübingenu, který přijal naše pozvání.

Dr. L. Vannucci, předseda Společnosti, v letošním roce vyzval k aktivnímu zapojení do oslav, např. uspořádáním akce pod názvem OPEN DOORS na imunologických pracovištích a v laboratořích napříč celou republikou. K výzvě se přihlásili v Ústavu hematologie a krevní transfúze v Praze, kde se chystali zorganizovat v rámci Dne imunologie sérii přednášek zaměřenou na imunoterapii. Přihlásil se také Ústav imunologie a alergologie LFP a FN Plzeň s úmyslem uspořádat sérii popularizačních přednášek a následně ukázat obrazovou analýzu pro hodnocení preparátu vyšetřovaných pomocí nepřímé imunofluorescence.

Nakonec bylo vzhledem k mimořádné situaci všechno jinak.

Prezentace připravené Ing. Tomášem Vlasem z Ústavu imunologie a alergologie FN Plzeň bylo nakonec možné sledovat on-line a jsou uloženy na:

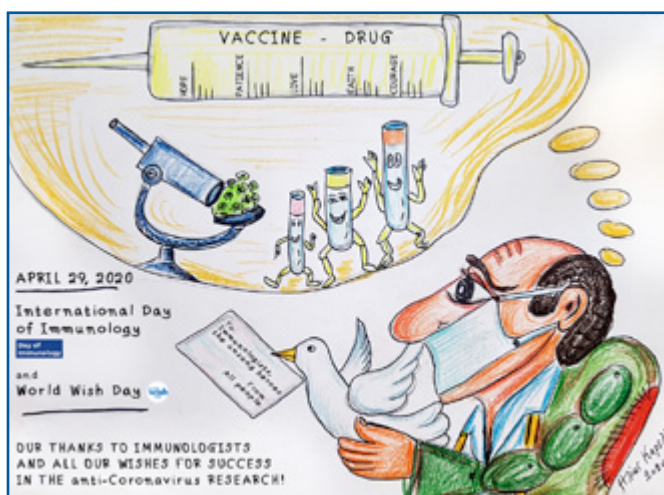
<https://postudium.cz/course/view.php?id=566>

K nekonvenční oslavě Dne imunologie přispěl video-přednáškou aktuálně zaměřenou na COVID 19 dr. Marek Šťastný. Přednáška je ke spuštění na webových stránkách ČIS:

<http://www.biomed.cas.cz/cis/aktuality.php>

Milým oživením bylo netradiční blahopřání řecké imunologické společnosti.

(Karagiozis, tradiční národní hrdina)



Také Turecká imunologická společnost, která pracuje na přípravě Evropského imunologického kongresu ECI 2021, posla své blahopřání:

<https://drive.google.com/file/d/1E7C1LHOVA1-PdqzbogdHKMC8VVSWDtjD/view>

Věřme, že v příštím roce vše opět proběhne tak jak si naplánujeme a naše plány nic nepřekazí.

# XXXVII. sjezd českých a slovenských alergologů a klinických imunologů

## XVI. kongres českých a slovenských imunologů

**PRAHA, O2 UNIVERSUM, 7.–10. 10. 2020**

### VÁŽENÉ A MILÉ KOLEGYNĚ, VÁŽENÍ A MILÍ KOLEGOVÉ,

sejdeme se po 12 letech podruhé v historii našich společných setkání českých a slovenských alergologů a imunologů. Připomeňme si, že obec lékařů, přírodovědců, dalších odborných pracovníků, studentů, laborantů a sester pracujících a bádajících v oboru alergologie a imunologie se od založení odborné společnosti alergologie v r. 1957 rozrostla na současných cca 1 200 (ČSAKI), resp. 600 (ČIS) členů a dalších 600 členů slovenských společností. Nové tváře přibývají, ale bohužel také odcházejí: nedávno nás opustili významní zakladatelé našeho oboru: prof. Špičák, prof. John, prof. Hána... Ale věřím, že nás pozorují z imunologického nebe a stále bedlivě sledují, jak nekonečný příběh bádání pokračuje.

Místem konání sjezdu v r. 2020 bude nové multifunkční centrum O2 Universum v Praze 9-Libni. Navazujeme tak na dobrodružství z r. 2008 – i tehdy jsme pro naši akci vybrali kongresové centrum v hotelu Clarion, které bylo v době příprav sjezdu ještě stavenišťem.



Stavenišťem bylo v době rozhodování o místě konání sjezdu v roce 2020 i O2 Universum, které bylo mezitím dostavěno a od září 2019 se v něm konají koncerty, sportovní utkání i vědecká sympozia. Doufejme tedy, že stejně jako v r. 2008 se naše objeovování nového vyplatí.

Motto sjezdu z roku 2008 „Od experimentu ke klinické praxi“ jsme modifikovali slůvkem „a zpět“ – vyjadřuje totiž lépe provázanost základního výzkumu a kliniky, která nejde pouze jednosměrně z výzkumných laboratoří k pacientům. Klinická praxe totiž přináší nové podněty, které jsou pak zpětnou inspirací pro vědecký výzkum. Program sjezdu by měl tuto provázanost na konkrétních příkladech reflektovat.

Za organizátory kongresu si Vás dovoluji pozvat do hlavního města ČR a věřím, že podzimní Praha roku 2020 nám bude mít co nabídnout.

*Jiřina Bartůňková*  
prezidentka sjezdu

*P. S. Snažíme se být v této těžké době optimisté a přípravy akce pokračují podle plánu. Věříme, že se všichni v Praze potkáme v původním termínu 7.–10. 10. 2020. Situace je ale nepředvídatelná, proto prosím sledujte naše webové stránky, kde budeme operationě informovat, pokud by došlo k jakýmkoliv změnám. Děkujeme!*

# Ceny České imunologické společnosti

Česká imunologická společnost, z. s., vypisuje:

## **CENU JAROSLAVA ŠTERZLA**

### **PODMÍNKY ÚČASTI**

- Soutěžící musí být narozen po 1. 1. 1985.
- Soutěžící musí být členem ČIS, z. s., od ledna 2019 nebo déle.
- Soutěžící musí být prvním autorem článku.
- Zaměstnavatel soutěžícího musí být české pracoviště a práce zde musí být i provedena.
- Publikace musí mít v tiráži uveden rok 2019.

Přihlášky do soutěže se separátním otiskem nebo příp. PDF souborem zasílejte do 6. 11. 2020 na sekretariát České imunologické společnosti, z. s., (Václavská 1083, 142 20 Praha 4) nebo e-mailem na adresu [cis@biomed.cas.cz](mailto:cis@biomed.cas.cz).

Práce bude posuzovat odborná komise ustanovená výborem ČIS, z. s.

## **CENU MILANA POSPÍŠILA, MARIA CAMPY, FRANCA MOSCY**

### **PODMÍNKY ÚČASTI**

- Cena je určena pro prvního autora původního článku z oblasti přirozené a protinádorové imunity a imunity v chirurgii.
- Soutěžící musí být členem ČIS, z. s., od ledna 2019 nebo déle.
- Zaměstnavatel soutěžícího musí být české pracoviště a práce zde musí být i provedena.
- Publikace musí mít v tiráži uveden rok 2019.

Přihlášky do soutěže se separátním otiskem nebo příp. PDF souborem zasílejte do 6. 11. 2020 na sekretariát České imunologické společnosti, z. s., (Václavská 1083, 142 20 Praha 4) nebo e-mailem na adresu [cis@biomed.cas.cz](mailto:cis@biomed.cas.cz).

Práce bude posuzovat odborná komise ustanovená výborem ČIS, z. s.,

**Ceny budou slavnostně předány na valném shromáždění ve čtvrtek 3. 12. 2020, které bude spojeno s předvánočním seminářem.**

## Jubilea

Česká imunologická společnost blahopřeje k životním jubileům našim významným kolegům, kteří věnovali svou energii pokroku v imunologii v České republice a svou pedagogickou činností napomohli k vytvoření nové generace vědců.

### **Prof. MUDr. Jan Bubeník, DrSc.**

*Narodil se 23. dubna 1940 v Brně.*

Známý imunolog a onkolog, vystudoval Fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze. Byl docentem onkologie na Lékařské fakultě Univerzity Komenského v Bratislavě. Na Přírodovědecké fakultě a 2. lékařské fakultě UK v Praze přednášel nádorovou imunologii. Je považován za průkopníka ve studiu imunitních a rakovinových vztahů a protirakovinné imunitní odpovědi. Zabývá se genovou léčbou zhoubných nádorů. Mezinárodně uznávaný odborník s více než 3 000 citacemi v literatuře, byl vedoucím oddělení nádorové imunologie Ústavu molekulární genetiky AV ČR, v. v. i. Prof. Jan Bubeník je čestným členem ČIS a za svůj přínos imunologii byl oceněn Granátovým imunoglobulinem.

K významnému výročí přeje také Milan Reiniš:

#### **ŽIVOTNÍ JUBILEUM prof. MUDr. JANA BUBENÍKA, DrSc.**

Významného životního jubilea se v letošním roce dožívá český imunolog, prof. MUDr. Jan Bubeník, DrSc. (\*1940). Prof. Jan Bubeník patří k významným osobnostem nejen české nádorové imunologie, ale i k uznávaným odborníkům v celosvětovém měřítku.

Svoji vědeckou dráhu spojil z největší části s Ústavem molekulární genetiky Akademie věd České republiky, kam nastoupil v roce 1962 po studiu na Fakultě všeobecného lékařství Univerzity Karlovy, ještě jako do Ústavu experimentální biologie a genetiky ČSAV. Po aspirantuře pracoval od roku 1965 jako vědecký pracovník a od roku 1973 po více než třicet let vedl Oddělení nádorové imunologie. V letech 1992–1999 byl zástupcem ředitele ústavu. Kromě Ústavu molekulární genetiky pracoval i na několika významných pracovištích v zahraničí, včetně pobytu na Wenner-Gren Institute ve Švédsku (1969–1971).

Prof. Jan Bubeník patří k předním odborníkům v imunologii nádorů a s tím spojených oblastí protinádorových vakcín, imunoterapie a experimentální onkologie, ve kterých publikoval více než 260 vědeckých prací. Musíme připomenout jeho práce na nádorech močového měchýře a dále studie experimentální terapie nádorů pomocí cytokinů. Prioritní výsledky získal v oblasti genové a buněčné terapie pomocí geneticky modifikovaných nádorových buněk, do nichž jsou vneseny geny umožňující tvorbu proteinů aktivující protinádorovou odpověď, např. cytokinů IL-2 nebo IL-12. Další práce se týkají buněčných vakcín na bázi dendritických buněk. Kromě problematiky možností terapie založené na aktivaci nedostatečné protinádorové odpovědi se prof. Jan Bubeník věnuje i mechanismům úniku nádorových buněk imunitní odpovědi snížením exprese MHC glykoproteinů I. třídy a tím prezentace antigenu i možnostem potlačení imunosuprese. Bohatá vědecká činnost prof. Jana Bubeníka přispěla k potlačení některých skeptických názorů na imunoterapii jako účinné modality terapie nádorů a k současnému rozvoji využití imunoterapie v klinické praxi.

Prof. Jan Bubeník vychoval množství úspěšných pregraduálních i postgraduálních studentů. Nesmíme zapomenout na jeho pedagogickou činnost na Přírodovědecké a lékařských fakultách Univerzity Karlovy, ani na členství v mnoha redakčních radách časopisů a množství významných vědecko-organizačních funkcí.

Prof. Bubeník se za svoji práci stal nositelem řady českých i mezinárodních ocenění, včetně čestné oborové medaile Jana Evangelisty Purkyně nebo Granátového imunoglobulinu udělovaného Českou imunologickou společností.

Všechno nejlepší a hodně zdraví do dalších let!

*Milan Reiniš*

Oddělení imunologických a nádorových modelů  
Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.

## **RNDr. Renata Štěpánková, CSc.**

*Narodila se 7. dubna 1940.*

Experimentální bioložka, zaměřená na gnotobiologii, přispěla k budování laboratoře gnotobiologie Mikrobiologického ústavu AV ČR, v. v. i., v Novém Hrádku a leta byla její vedoucí. Velkou měrou se podílela na rozvoji různých technik odchovu a kontroly bezmikrobních zvířat. Dr. Štěpánková obdržela ocenění ČIS, Granátový imunoglobulin.

Životní jubileum připomíná také Helena Tlaskalová-Hogenová:

### **RNDr. RENATA ŠTĚPÁNKOVÁ, Ph.D. – ŽIVOTNÍ VÝROČÍ**



RNDr. Renata Štěpánková, Ph.D., nastoupila po studiu Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze a úspěšné obhajobě diplomové práce (1962) do Gnotobiologické laboratoře Mikrobiologického ústavu AV ČR v Novém Hrádku, kde od roku 1990 do roku 2002 zastávala funkci vedoucí této laboratoře a až do letošního odchodu do penze zde pracovala jako výzkumný vědecký pracovník. Během svého zaměstnání v 80. a 90. letech strávila několik krátkodobých studijních pobytů v zahraničí (Karolinska Institute, Švédsko; CNR SCLAVO, Itálie; CENPALAB, Havana, Kuba; Laboratory of Immunohistochemistry and Immunopathology, University of Oslo, Norsko; Dept. of Veterinary Medicine, Bristol, Anglie). Své výsledky prezentovala na několika mezinárodních i domácích konferencích, je autorkou nebo spoluautorkou 123 publikací v mezinárodních impaktovaných časopisech, její práce byly 3 480 krát citovány (WOS).

Dr. Renata Štěpánková patří ke generaci, která uváděla do chodu Gnotobiologickou laboratoř Mikrobiologického ústavu AV ČR v Novém Hrádku založenou v 60. letech prof. Šterzlem. V té době byla tato laboratoř jedním ze tří gnotobiologických pracovišť celého světa.

Primární náplní práce byly v začátku jejího působení gnotobiologické techniky, kterými se jí podařilo v laboratoři vypěstovat první generaci bezmikrobních potkanů a později zde zavedla odchov bezmikrobních myší. Naprosto ve světě unikátní byl odchov bezmikrobních králíků, který vzbudil zájem mnoha světových imunologů. Dr. Štěpánková se zabývala výživovými podmínkami pro množení bezmikrobních zvířat, experimentovala se složením diet, ve spolupráci s pracovníky dílen vylepšovala techniky odchovu i možnosti transportu zvířat za sterilních podmínek.

V pozdějších letech se její výzkumný zájem soustředil na experimentální modely lidských chorob, ve spolupráci s gastroenterology (prof. Frič) zavedla např. experimentální model celiakie s využitím potkanů a studovala střevní imunitní reakce především perfektně provedenými imunohistologickými technikami.

Po roce 1990, kdy jsme byli pozváni do několika evropských a amerických projektů, se její výzkumná práce soustředila na vliv střevních bakterií při vývoji zánětlivých a nádorových chorob. Velký zájem vzbudila práce na modelu lidské Crohnovy choroby, kde jsme se pokoušeli ve spolupráci s předními evropskými imunology (prof. Powrie, prof. Bland a další) analyzovat patogenetickou úlohu složek mikrobioty.

Během dlouholeté spolupráce s Renatou Štěpánkovou a členy laboratoře jsem měla možnost obdivovat její originální přístupy i schopnost soustředit se na daný problém. Na první pohled bylo vždy jasné, že jí práce zajímá a baví, při každém setkání nás zásobovala nápady, jak nejlépe uspořádat experiment. Při mezinárodních setkáních jsem byla několikrát svědkyní, jak se jí světoví experti z oboru ptali na možnosti přístupu a technik. Díky přínosu práce Dr. Štěpánkové a dalších našich kolegů z gnotobiologické laboratoře se o práci v oblasti dnes tak populárního mikrobiomu ve světě o nás ví...

Milá Renato, dovoluji Ti jménem celé naší imunologické obce poděkovat za Tvou výjimečnou práci i přátelství, kterých si vážíme a popřála Ti k Tvému neuvěřitelnému výročí do dalších let hodně zdraví, pohody a optimismu.

*Helena Tlaskalová-Hogenová*  
Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.

## **RNDr. Ivo Lochman, CSc.**

*Narodil se 7. února 1950 ve Vsetíně.*

Vystudoval Přírodovědeckou fakultu Univerzity J. E. Purkyně v Brně (nyní Masarykova univerzita), obor biochemie. Po promoci v roce 1973 nastoupil do sérologické laboratoře Krajské hygienické stanice v Ostravě a věnoval se imunologické diagnostice. V roce 1975 získal na Přírodovědecké fakultě v Brně titul doktora věd. Později pak na lékařské fakultě v Bratislavě obhájil kandidátskou dizertační práci. Působil v odboru imunologie a alergologie Krajské hygienické stanice Ostrava. Od r. 2003 pracoval ve Zdravotním ústavu se sídlem v Ostravě. Nyní je zaměstnán ve společnosti Spadia, a.s. Dr. Lochman byl také členem výboru ČIS a je čestným členem ČSAKI. Obdržel cenu prof. Vladimíra Zavázala.



## **Prof. RNDr. Jan Kopecký, CSc.**

*Narodil se 5. června 1950 v Čáslavi.*



Vystudoval mikrobiologii na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy v Praze. V roce 1983 aspiroval v oboru virologie na Vojenské lékařské akademii v Hradci Králové. V roce 2012 byl jmenován profesorem v oboru parazitologie. V letech 1984–2013 byl vedoucím Laboratoře imunologie parazitóz v Parazitologickém ústavu AV ČR, v. v. i., v Českých Budějovicích. V letech 1991 až 1996 byl několikrát na studijním pobytu v Ústavu virologie a environmentální mikrobiologie v Oxfordu, Velká Británie. Jeho hlavním zájmem výzkumu je imunologie interakcí klíště-hostitel-patogen, studium imunomodulačních molekul z klíštěčích slin a jejich vliv na přenos patogenů (virus klíštěvé encefalitidy, Borreliaburgdorferi). Vyučuje na Přírodovědecké fakultě Jihočeské univerzity (předměty Imunologie, Imunologie parazitóz, Kultivace živočišných buněk a tkání) vede specializované kurzy Diagnostiky chorob přenášitelných vektory a Vakcíny proti nemocem přenášeným klíšťaty. Do r. 2016 byl vedoucím Katedry medicínské biologie. Od ČIS obdržel Granátový imunoglobulin.

Jeho koníčkem je fotografování. Začínal makrofotografií hmyzu a nyní svůj zájem rozšířil o fotografii ptáků a zvířat v přírodě a také o české orchideje. Uspořádal autorské výstavy a v roce 2012 získal první cenu v soutěži „Zlatý jelen Slávy Štochla“ v kategorii „ostatní živočichové“.

## Prof. RNDr. Vladimír Holáň, DrSc.

Narodil se 13. listopadu 1950 ve Vsetíně.



Vystudoval Přírodovědeckou fakultu Univerzity Karlovy v Praze, obor obecná biologie. V Ústavu molekulární genetiky AV ČR absolvoval postgraduální studium, ve kterém se zabýval transplantační imunitou a imunologickou tolerancí. V letech 1982–1983 byl na ročním postdoktorálním pobytu na University College, ICRF (Imperial Cancer Research Fund) v Londýně, Velká Británie, a od r.1990 dva roky pracoval ve Fujisaki Cell Center, v Okayamě, Japonsko. Prof. Holáň byl vedoucím společné laboratoře Ústavu molekulární genetiky AV ČR, v. v. i., a Katedry buněčné biologie na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy. Od roku 2012 působí v Ústavu experimentální medicíny AV ČR, v. v. i., nejprve jako vedoucí Oddělení transplantační imunity, nyní jako zástupce vedoucího Oddělení nanotoxikologie a molekulární epidemiologie. Je členem Oborové rady imunologie a Oborové rady Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie

na Přírodovědecké fakultě a na lékařských fakultách Univerzity Karlovy. Prof. Holáň byl také dlouholetým členem výboru ČIS.

## Devadesátiny, krásné životní jubileum slaví MUDr. Ivo Miler, CSc.

Je stále aktivní, vždy měl velmi blízko k mladým vědcům a byl vždy k dispozici, aby pomohl svými radami a návrhy. ČIS srdečně blahopřeje.

Helena Tlaskalová-Hogenová přidává osobní vzpomínky na MUDr. Ivo Milera, CSc.:

### MUDr. IVO MILER, CSc. – DEVADESÁT?



MUDr. Ivo Miler, CSc., oslavil v únoru letošního roku v neuvěřitelné svěžesti své kulaté životní jubileum, to je jistě vhodnou příležitostí k tomu, pozastavit se nad životními etapami jubilanta. Dr. Miler vystudoval lékařskou fakultu Karlovy university v Praze a po ukončení studia (1957) se věnoval výzkumu v oblasti imunologie, nejprve ve Výzkumném ústavu imunologickém a později v Ústavu sér a očkovacích látek v Praze. Vědecký titul kandidáta věd (dnešní Ph.D.) v oboru imunobiologie získal v roce 1963 v Mikrobiologickém ústavu ČSAV pod vedením prof. MUDr. Jaroslava Šterzla v Praze, kde pracoval do r. 1972. V letech 1964–1966 absolvoval studijní pobyt v imunologické výzkumné laboratoři v St. Luke's Hospital v Clevelandu, USA. V Ústavu pro péči o matku a dítě (1972-1990) se jako vedoucí skupiny klinické imunologie věnoval studiu ontogenetického vývoje imunity u lidí v časném stádiu vývoje.

Po roce 1990 pracoval v managementu zdravotnictví v Institutu hygieny a epidemiologie (později Státní zdravotní ústav) v Praze ve funkci vedoucího odboru pro vědu, výzkum a pro zahraniční styky a později jako asistent ředitele ústavu. V této funkci pomáhal koordinovat grantovou agendu ústavu a spolupráci se zahraničními partnery. Organizoval mj. kontakty s European Health Care Management Association, dočasně spolupracoval externě s tehdejším Odborem hygieny a epidemiologie Ministerstva zdravotnictví.

Z období práce Dr. Milera ve výzkumu pochází přes 150 jeho zahraničních i domácích odborných publikací. Dr. Miler přednášel na řadě vědeckých konferencí a symposií doma i v zahraničí. V roce 1971 vyšla v nakladatelství Avicenum jeho monografie: Faktory přirozené rezistence organismu.



Jeho další monografie: Imunita lidského plodu a novorozence (Avicenum 1982) vyšla kromě českého vydání i německy, rusky a anglicky: The Immunity of the Human Foetus and Newborn Infant (In: Developments in Perinatal Medicine) se stala téměř bestsellerem. Její potřebu, aktuálnost a odbornou úroveň dokumentuje fakt, že kniha vyšla ve 12 zemích světa (Německo, Itálie, Anglie, Holandsko, Švédsko, Norsko, Singapur, Japonsko)!

Kromě vědecko-výzkumné a manažerské činnosti se Dr. Miler stačil věnovat překladům odborných textů do angličtiny, redakční práci pro časopis Folia microbiologica ale i popularizaci vědy (např. kniha Kruml-Miler „Život bez mikrobů“ Praha 1975, která získala 2. cenu Literárního fondu a byla přeložena do němčiny, slovenštiny a ruštiny).

Dr. Milera jsem měla možnost osobně poznat už v době mých vědeckých začátků. Po příchodu z nemocnice v Ústí nad Labem a nástupu na studijní pobyt na Imunologické oddělení Mikrobiologického ústavu ČSAV jsem po dobu několika měsíců pracovala v laboratoři Dr. Ivo Milera, kde vždy vládla přátelská a příjemná atmosféra. Na Iva vzpomínám jako na laskavého a trpělivého učitele, který mě při mých prvních pokusech zasvěcoval do tajů laboratorní práce a současně i do krás našeho oboru. Stejně jako náš společný školitel, zakladatel „pražské imunologické školy“ prof. Šterzl byl i Dr. Miler přesvědčen o rozhodující úloze naší mikroflory (dnes „mikrobioty“) ve vývoji imunity. Některé výzkumné otázky jsme proto řešili na modelech bezmikrobních zvířat (selat), a to během několikadenních výjezdů do Gnotobiologické laboratoře v Novém Hrádku (ve spolupráci s Ing. Mandelem a Ing. Trávníčkem). Po odjezdu Dr. Milera na studijní pobyt do Spojených států jsme vždy s napětím čekali na jeho obsáhlé a zajímavé dopisy, kterými nás pravidelně zásoboval a které obsahovaly vtipné postřehy o rozdílech v životě lidí daleko od nás. S napětím jsme samozřejmě četli i popis vědeckých problémů, kterými se zabýval, a experimentálními přístupy, které používal v pro nás tak vzdálené a nedostupné „americké“ laboratoři. Po delší době jistého oddálení našich zájmů i osudů se s Ivem opět rádi setkáváme a vracíme se alespoň ve vzpomínkách do časů našeho mládí, ale probíráme i nové události související s naším současným životem i oborem.

Milý Ivo, při příležitosti psaní tohoto krátkého zamyšlení jsem si uvědomila, kolik námi nedocenené práce jsi pro imunologii udělal. Dovol proto, abych se Ti za to omluvila, se zpožděním poděkovala a hlavně, abych Ti jménem všech českých imunologů (a jistě nejen jich) upřímně popřála do dalších let pevné zdraví, hodně spokojenosti i radosti ze života.

Helena Tlaskalové-Hogenová  
Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.

**ECI 2021**  
September 1-4, 2021  
Belgrade, Serbia

**BELGRADE**

**EFIS**  
European Federation of Immunological Societies

- Great overview of the current state of immunological research presented by high calibre scientists
- Perfect opportunity to network in the European immunology community and beyond
- Open to all researchers especially junior scientists and clinicians with advantageous registration fees and travel grants
- Easily accessible from all around Europe; Belgrade is an exciting and dynamic city
- Experience the Serbian and Turkish cultures during the networking activities of ECI 2021!

*Opening Doors  
"From Istanbul  
to Belgrade"*

[www.eci2021.org](http://www.eci2021.org)

The Turkish Society of Immunology [www.turkimunoloji.org](http://www.turkimunoloji.org)  
and The Immunological Society of Serbia [www.issos.rs](http://www.issos.rs)

## Akce

V minulém čísle jste našli pozvánku na diskuzní fórum Host Pathogen pořádané Univerzitou obrany, tentokrát v malebných jihočeských Slavonicích. Setkání bylo pro letošní rok zrušeno a uskuteční se v náhradním termínu na jaře roku 2021.

Tradiční symposium českých a slovenských reprodukčních imunologů a biologů, letos již 13., mělo proběhnout 21.–23. 5. 2020. Akce je zrušena a bude organizována příští rok, 20.–21. 5. 2021 v Liblicích.

Konference Food, microbiota and immunity 2020 plánovaná na 8.–11. června 2020 se uskuteční v pozdějším termínu, který bude včas oznámen.

Neuskuteční se ani Tatra Immunology Conference 2020, plánovaná na 19.–23. září 2020, Vysoké Tatry, Slovensko, [tatra.img.cas.cz/](http://tatra.img.cas.cz/). Jedná se o příštím termínu, který bude včas oznámen.

### **14<sup>TH</sup> WORLD IMMUNE REGULATION MEETING (WIRM)**

4–7 October 2020, Davos, Švýcarsko

**[www.wirm.ch](http://www.wirm.ch)**

### **IMMUNOTHERAPY FOR INFECTIOUS DISEASES CONFERENCE 2020**

6–8 October 2020, Lake Maggiore, Italy

**[www.idimmunotherapy.com](http://www.idimmunotherapy.com)**

### **19<sup>TH</sup> BIENNIAL MEETING OF THE EUROPEAN SOCIETY OF IMMUNODEFICIENCIES (ESID 2020 IS GOING ONLINE), VIRTUAL MEETING**

14–17 October 2020, Birmingham, United Kingdom

**[www.esidmeeting.org](http://www.esidmeeting.org)**

### **7<sup>TH</sup> CANCER IMMUNOTHERAPY AND IMMUNOMONITORING CITIM 2021**

26–29 April 2021, Vilnius, Lithuania

**[www.canceritim.org](http://www.canceritim.org)**

### **6<sup>TH</sup> EUROPEAN CONGRESS OF IMMUNOLOGY (ECI 2021)**

1–4 September 2021, Belgrade, Serbia

**[www.eci2021.org](http://www.eci2021.org)**



# Adaptivní imunita u pacientů s primárními imunodeficiencemi

## Adaptive immune system in patients with primary immunodeficiencies

**Adam Klocperk**

*2. lékařská fakulta UK, Ústav imunologie*

*Školitel: prof. MUDr. Anna Šedivá, DSc.*

### ABSTRAKT

Tato dizertační práce shrnuje výsledky studií věnujících se adaptivnímu imunitnímu systému pacientů se syndromem DiGeorge způsobeným delecí 22q11. 2. V úvodu je syndrom DiGeorge zasazen do kontextu mezinárodní patofyziologicko-klinické klasifikace primárních imunodeficiencí, a ve větším detailu je rozebrána jeho historie, příčiny vzniku, klinický fenotyp, terapeutické možnosti a podrobně též změny v imunitním systému pacientů. Přiložené studie dokazují předčasné stárnutí T lymfocytární populace, ale též nedokonalé vyžívání B lymfocytů se sníženým počtem přesmyklých paměťových a naopak zvýšením naivních subpopulací a sérové hladiny jejich podpůrného B lymfocytárního cytokinu BAFF. Překvapivé snížení T independentních MZ-like B lymfocytů u pacientů dokládáme též signifikantním snížením přirozených anti- $\alpha$ -Gal protilátek. Porucha maturace B lymfocytů a nedokonalá reakce zárodečného centra není způsobena deficitem folikulárních pomocných T lymfocytů (Tfh), které jsou u pacientů proti kontrolám naopak zvýšeny, a ve většině případů nevede ke snížení sérových hladin IgG. Přes zvýšenou incidenci autoimunitních onemocnění a sklon k hypergammaglobulinemii mají však pacienti se syndromem DiGeorge normální zastoupení regulačních T lymfocytů (Tregů), jakož i expresi transkripčního faktor Helios, který je znakem thymických Tregů. Výsledkem projektu je rozšíření znalostí o imunitním systému pacientů s parciálním syndromem DiGeorge, nejčastější primární imunodeficienci se syndromickými rysy, na jeho největší české kohortě. Nové poznatky jsou korelovány s klinickým průběhem a rutinně dostupnými laboratorními parametry, což umožňuje kvalitnější péči a monitoraci pro všechny pacienty.

### ABSTRACT

This thesis summarizes the results of a project dedicated to adaptive immune system of patients with partial DiGeorge syndrome caused by deletion of 22q11. 2. The introduction sets the DiGeorge syndrome into a broader context of international pathophysiological-clinical classification of primary immunodeficiencies and goes into detail describing its history, causes, clinical phenotype, therapeutic options and changes of the immune system. The attached manuscripts illustrate the premature aging of the T cell population, but also impaired development of B cells with low class-switched memory and high naïve subpopulations, along with high serum levels of BAFF, a B cell survival factor. The surprising lack of T independent marginal zone-like (MZ-like) B cells is reflected in decreased natural anti- $\alpha$ -Gal antibodies. The faulty B cell maturation and imperfect germinal center response is not caused by a deficit of follicular helper T cells, which are in fact increased in DiGeorge syndrome patients, and in most cases doesn't lead to hypogammaglobulinaemia. Despite the high incidence of autoimmune disease, in particular thyroiditis and thrombocytopenia, and a trend towards hypergammaglobulinaemia in adolescence and adulthood, we

saw normal proportion of regulatory T cells (Tregs) and normal expression of the transcription factor Helios, a marker of thymus-derived Tregs. The outcome of this thesis project is an enrichment of our knowledge of the immune system dysregulation seen in patients with partial DiGeorge syndrome, the most common primary immunodeficiency with syndromic features, as obtained on its largest Czech cohort. The novel findings are correlated with clinical course of the disease and routinely available laboratory parameters, thus allowing for higher standard of care and monitoring for all patients.

**Dizertační práce zde:** ➤

## Diferenciační plasticita hematopoetických buněk

### Differentiation plasticity of hematopoietic cells

**Kamila Polgárová**

*2. lékařská fakulta UK*

*Školitel: doc. MUDr. Tomáš Stopka, Ph.D.*

#### **ABSTRAKT**

Hematopoéza byla mnoho let považována za nezvratný přímočarý proces, který postupným omezováním liniové plasticity vedl k vzniku zralých krevních elementů. V posledních letech se však objevily práce, které poukazují na nečekaně široký potenciál hematopoetických buněk, kdy i z lymfoidních prekurzorů můžou vzniknout zralé myeloidní buňky a naopak. Za fyziologických okolností je krvetvorba striktně regulována a definitivní osud buněk je ovlivněn mnoha faktory, které vedou ke změnám regulačních sítí zahrnujících transkripční faktory, epigenetické či post-transkripční modulátory. Jakékoli narušení této přísné kontroly, způsobené mutacemi nebo jinými událostmi, ovlivňuje proliferaci a liniovou plasticitu hematopoetických prekurzorů. To může vést ke klonálnímu růstu rozličné signifikance či k leukemogenezi. Změny v jednotlivých dráhách pak mohou ovlivnit i citlivost hematologických malignit na léčbu. Pro lepší pochopení hematopoetické regulace jsme se rozhodli popsat změny genové exprese v průběhu fyziologického vývoje zdravých lymfoidních a myeloidních buněk, jakož i u buněk leukemických, a to pomocí vlastní zjednodušené platformy založené na PCR v reálném čase. V sortovaných hematopoetických progenitorech a jejich maligních protějšcích jsme vyšetřili expresi 95 genů spojených s diferenciací vybraných leukocytárních populací nebo s leukemogenezí. Také jsme zkoumali změny exprese v jednotlivých subpopulacích nově popsané skupiny dětské ALL – leukémie s liniovým přesmykem. Tuto specifickou skupinu jsme dále popsali za použití průtokové cytometrie, detekce Ig/TCR přestaveb, cytogenetických a mutačních analýz a vyšetření metylačního statusu promotoru CEPBA. Nakonec jsme pomocí sekvenování nové generace vyhodnotili mutace v další jednotce ze širokého spektra hematologických malignit – MDS s vysokým rizikem. Opakované odběry vzorků před a během hypometylační léčby azacitidinem nám umožnily vyhodnotit dynamiku mutací v průběhu onemocnění. V průběhu vývoje jednotlivých linií jsme pozorovali vyšší expresi různých genů. Například PAX5, FOXO1, TCF3, BCL11A a další byly více exprimovány v průběhu vývoje B-lymfocytů, zatímco BCL11B, TCF7, HOXB4, NOTCH3 byly upregulovány v T-buněčném vývoji; během myeloidního vývoje jsme vedle jiných detekovali vyšší expresi genů z CEBP rodiny, ID2, KLF4 nebo MNDA. Mezi zdravými a maligními populacemi bylo také pozorováno několik významných rozdílů. Vedle očekávané upregulace genů z rodiny HOX či genu FLT3 byl nejvýraznější kontrast zjištěn v úrovni exprese CCDC26 a PAWR, u nichž se předpokládá vliv na léčebnou odpověď u pacientů s ALL. Dále jsme popsali fenomén liniového přesmyku u ALL, který se

většinou vyskytuje ve dnech 1 až 33 indukční terapie. U všech pacientů s tímto typem leukémie byla v čase diagnózy detekována membránová exprese CD2, kdežto u pacientů bez liniového přesmyku byla CD2 pozitivita zachycena pouze vzácně. Monocytoidní populace vzniknuvší po liniovém přesmyku vykazovala stejný imunofenotyp i mRNA expresní profil jako normální monocyty od zdravých dárců. V této monocytoidní populaci však byly zjištěny přestavby imunoglobulinů specifické pro danou leukémii, což potvrzuje její leukemický původ. Expresní profilování poukázalo na CEBPA jako možný klíčový regulátor transdiferenciace, což dále podpořil průkaz hypometylace CEBPA promotoru. V naší kohortě nebyla zjištěna žádná další společná molekulární ani cytogenetická změna. Všechna uvedená expresní data ze zdravých i leukemických vzorků jsou dostupná ve veřejné databázi LeukoStage.org. Nakonec jsme popsali dynamiku mutací u pacientů s MDS během hypometylační léčby a identifikovali několik možností vývoje, které korelují s průběhem onemocnění. Objevili jsme mutace ovlivňující citlivost na azacitidin či přímo selektované terapií. Analýzou sekvenčně odebraných vzorků jsme byli schopni předvídat i blížící se klinický relaps onemocnění.

## ABSTRACT

Hematopoiesis has been for many years seen as a straightforward process based on sequential restriction of cell fate potential leading to production of mature blood cells. In the last decade, however, several works documented an unexpected plasticity of hematopoietic cells with expanded potential of myeloid development from lymphoid progenitors and vice versa. Under physiologic conditions hematopoiesis is tightly controlled and the definite cell fate is denominated by multiple factors that all lead to changes in regulatory networks that include transcription factors, epigenetic changes and post-transcriptional modulations. Any disruption of this strict regulation, caused by mutations or other events, affects the proliferation and lineage fidelity of hematopoietic precursors. This may lead to clonal growth of variable significance or leukemogenesis and may possibly affect the treatment sensitivity of the hematological malignancies. For better understanding of hematopoietic regulation we described gene expression changes during physiological development of lymphoid and myeloid lineages and in leukemic specimens using our own simplified real-time PCR based platform. We investigated expression of 95 genes connected with lymphoid and myeloid differentiation or with leukemogenesis in sorted hematopoietic progenitors and their malignant counterparts. We also investigated the expression changes in separate subpopulations of the newly described subset of childhood ALL - lineage switching leukemia and confronted them with observations in nonmalignant populations. Further, using flow cytometry, Ig/TCR rearrangements detection, cytogenetics and mutation studies and methylation status of CEPBA promoter we described this specific subset within its molecular context including phenotypic and genotypic peculiarities or epigenetic changes. Finally, using massively parallel sequencing we evaluated mutations in another unit from the spectrum of hematological malignancies - high risk MDS. Using sequential sampling before and during hypomethylation treatment with azacitidine we were able to evaluate mutations dynamics within the disease course. We identified several lineage associated genes being upregulated during particular population development. PAX5, FOXO1, TCF3, BCL11A and others were upregulated during B-lymphocytes evolution whereas BCL11B, TCF7, HOXB4, NOTCH3 are examples of T-cell fate regulators; besides others CEBP family, ID2, KLF4 or MNDA were detected during myeloid maturation. Several significant differences were also observed between healthy and malignant populations. Besides the expected HOX family or FLT3, the most striking contrast was detected in expression levels of CCDC26 and PAWR, which both correlate with therapy response in patients with ALL. We further described a rare phenomenon of lineage switch in ALL that mostly occurs within days 1 to 33 of induction regimen. All switching samples were CD2pos at time of diagnosis, which was not true for non-switching leukemias. After the switch, the formed monocytoid population presented with the same phenotype and mRNA expression profile as normal monocytes from healthy controls. However, leukemia specific immunoglobulin rearrangements were detected in this population proving its leukemic provenience. Our expression platform depicted CEBPA as a possible key regulator of the lineage switch, which was further supported by the finding of

hypomethylation of CEBPA promoter. No other common molecular or cytogenetic markers were identified in our cohort. Using the above mentioned mRNA expression data from healthy and leukemic specimens we prepared publicly available LeukoStage.org database. Finally, we described mutation architecture dynamics in MDS patients during hypomethylation treatment and identified several dynamics patterns correlating with the disease course. We were able to depict mutations that preclude resistance to the demethylation therapy or those selected by the treatment. We were also able to predict ongoing clinical relapse.

**Dizertační práce zde:** 

## **Překonání rezistence nádorů k chemoterapii pomocí konjugátů na bázi HPMA kopolymerů**

### **Overcoming cancer resistance to chemotherapy through HPMA copolymer conjugates**

**Ladislav Sivák**

*Přírodovědecká fakulta UK, Katedra buněčné biologie*

*Školitel: RNDr. Marek Kovář, Ph.D.*

#### **ABSTRAKT**

Mnohočetná léková rezistence (MDR) představuje jednu z nejběžnějších a z nejzávažnějších komplikací při chemoterapii nádorových onemocnění. Hlavním mechanismem podílejícím se na vzniku MDR nádorových buněk je zvýšená exprese ATP-dependentních ABC transportérů, zejména P-glykoproteinu (P-gp). P-gp jako effluxní pumpa snižuje cytoplazmatickou koncentraci řady protinádorových léčiv. Otestovali jsme cytotoxický a cytostatický efekt polymerních konjugátů na bázi N-(2-hydroxypropyl)metakrylamidu (HPMA) nesoucí protinádorové léčivo a inhibitor P-gp in vitro a in vivo na nádorech s MDR. Na MDR myších i lidských nádorových liniích jsme prokázali, že polymerní konjugáty nesoucí protinádorové léčivo a inhibitor P-gp nejenom efektivně inhibují aktivitu P-gp a tím zvyšují intracelulární akumulaci daného cytostatika, ale také zvyšují jeho cytostatickou a cytotoxickou aktivitu in vitro a in vivo. Léčba pomocí konjugátu nesoucího doxorubicin (Dox) a derivát reversinu 121 (R121) vedla k významné inhibici růstu nádorů a prodloužení doby přežití myší u nádorových modelů P388/MDR a CT26. U modelu CT26 dokonce došlo ke kompletní regresi nádorů u 6 z experimentální skupiny 8 myší nesoucí nádor. Dále jsme otestovali schopnost diblokového konjugátu nesoucího Dox a skládajícího se z HPMA kopolymerního řetězce a řetězce polypropylen oxidu (PPO) překonávat MDR in vitro a in vivo. HPMA kopolymer-PPO diblokový konjugát vykazoval vyšší cytostatickou a cytotoxickou aktivitu ve srovnání s HPMA kopolymerním konjugátem nesoucím Dox a to jak na lidských tak myších MDR buněčných liniích in vitro. Tento diblokový konjugát měl pak i vyšší terapeutickou účinnost in vivo a vykazoval vyšší akumulaci v nádorech ve srovnání s HPMA kopolymerním konjugátem nesoucím Dox. Nakonec jsme testovali schopnost HPMA kopolymerních konjugátů nesoucí donory NO zvýšit terapeutickou účinnost HPMA konjugátu nesoucího Dox, a to pomocí zvýraznění EPR efektu. Tyto konjugáty nejenom sensitizovali myší a lidské buněčné linie k cytostatické aktivitě Dox in vitro, ale také výrazně zvýšili účinnost léčby HPMA kopolymerního konjugátu nesoucího Dox v modelu myšího EL4 lymfomu.

## ABSTRACT

Multidrug resistance (MDR) is a common cause of failure in chemotherapy for malignant diseases. Cancer cells develop MDR most often via the up-regulation of P-glycoprotein (P-gp) expression. P-gp is an efflux pump with broad specificity belonging to ATP-binding cassette (ABC) transporters which decreases the intracellular concentration of various drugs. We designed polymeric conjugates based on an N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide (HPMA) bearing a cytostatic drug and/or P-gp inhibitor and tested their cytostatic/cytotoxic activity in vitro and their therapeutic efficacy in vivo in MDR tumors. We demonstrated that HPMA copolymer conjugates bearing both the cytostatic drug (doxorubicin (Dox) or pirarubicin) and the P-gp inhibitor (derivative of reversin 121 (R121) or ritonavir) possess remarkable cytostatic and cytotoxic activity in MDR tumor cell lines in vitro and superior antitumor activity in vivo. Notably, the HPMA copolymer conjugate bearing both Dox and R121 showed significant antitumor activity in both P388/MDR and CT26 mouse tumor models and was capable to completely cure 6 out of 8 mice with established CT26 tumors. We explored the potential of micelle-forming HPMA copolymer-poly(propylene oxide) (PPO) diblock bearing Dox to overcome MDR in vitro and in vivo. The HPMA copolymer-PPO diblock bearing Dox showed higher cytostatic and cytotoxic activity in vitro in comparison to the HPMA copolymer conjugate bearing Dox in MDR murine and human cancer cell lines. Moreover, the HPMA copolymer-PPO diblock bearing Dox showed higher antitumor activity and accumulation in mouse EL4 lymphoma in vivo in comparison to the HPMA conjugate bearing Dox. Finally, we evaluated the potential of polymeric NO donors to improve the therapeutic activity of the HPMA copolymer conjugate bearing Dox through an increase of the enhanced permeability and retention effect. Polymeric NO donors were able to sensitize murine and human cell lines to the cytostatic activity of Dox in vitro and significantly improved the treatment of EL4 lymphoma-bearing mice with the HPMA copolymer conjugate bearing Dox in vivo.

**Dizertační práce zde:** ➤

## Možnosti predikce a imunointervence u diabetu 1. typu

## Possibilities of prevention and immunointervention in type 1 diabetes

**Jana Sklenářová**

*Přírodovědecká fakulta UK*

*Školitel : prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.*

## ABSTRAKT

Diabetes mellitus 1. typu (DM1) je orgánově specifické autoimunitní onemocnění, při kterém dochází ke zničení insulin produkujících beta buněk Langerhansových ostrůvků imunitním systémem. Destrukce těchto buněk je dlouhodobý proces, k jehož iniciaci dochází měsíce i roky před klinickou manifestací. Hlavní roli v něm hrají T lymfocyty, ale podílí se na něm i další buňky. Typická je přítomnost autoprotilátek v krvi a to už před propuknutím onemocnění. V současné době probíhá intenzivní výzkum s cílem určit jedince ohrožené vznikem tohoto onemocnění a vyvinout jeho účinnou prevenci.

Během svého postgraduálního studia jsem se zabývala hlavně možnostmi predikce a prevence DM1. Zkoumali jsme zavedené markery automunitního procesu, autoprotilátky, a to, zda reflektují buněčnou reaktivitu k autoantigenům GAD65 a IA2. Zjistili jsme, že reakce na autoantigeny je velmi individuální a je ovlivněna autoprotilátkovým profilem pacientů, což má význam v plánování antigen specifických imunointervenčních studií a zvýšení efektivity těchto léčebných postupů. Dále jsme se snažili o zlepšení specifity a senzitivity markeru destrukce beta buněk (specificky demethylovaná DNA), který by přispěl k poznání dynamiky úbytku beta buněk a umožnil lépe vytipovat jedince ohrožené rozvojem DM1. Pro účinnou prevenci tohoto onemocnění je důležité dobře popsat jeho patogenezi, proto jsme mimo jiné zkoumali změny v zastoupení B lymfocytárních subpopulací u diabetiků při manifestaci, dlouhodobě léčených a jejich zdravých příbuzných. Největší odchylky jsme pozorovali u časných vývojových stádií B lymfocytů. Kromě toho jsme se zabývali propojením imunitního systému a metabolických změn provázejících DM1.

Přes intenzivní snahu o vývoj preventivní léčby DM1 jsou všechny pokusy zatím víceméně neúspěšné. Nespecifické tlumení imunitního systému je spojeno s nežádoucími účinky a antigen specifické postupy jsou v současné době neúčinné. Pro efektivní prevenci tohoto onemocnění je potřeba lépe poznat dynamiku a patogenezi autoimunitního procesu a přizpůsobit terapii na míru jednotlivým pacientům.

## ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (T1D) is an organ-specific autoimmune disease characterised by autoimmune destruction of insulin-producing beta cells in the islets of Langerhans. It is a long-term process initiated months or even years prior to the clinical onset. The main role in the pathogenesis is played by T lymphocytes but other cell types are involved as well. The presence of autoantibodies in the circulation is typical even before the disease onset. Nowadays, intensive research is focused on finding individuals at risk and developing an effective prevention.

During my postgraduate studies I was involved mainly in the research of T1D prediction and prevention. We investigated the relationship of established autoimmune markers – autoantibodies – and the cellular reactivity to GAD65 and IA2 autoantigens. We discovered that the reaction to autoantigens is very individual and it is influenced by the patient's autoantibody profile. These results could be relevant in planning antigen-specific immunointervention studies and improving their efficacy. We also made an attempt to improve specificity and sensitivity of a beta cell destruction marker (specifically demethylated DNA), which would enable better understanding of the beta cell decline and identification of individuals at risk of T1D development. In order to develop efficient prevention of the disease it is important to understand its pathogenesis. We therefore studied changes in B lymphocyte subpopulations in peripheral blood of patients at disease onset, long-term treated and their healthy relatives. The most distinct differences were seen in the early developmental stages of B lymphocytes. We also addressed the interconnection of immune system and metabolic changes that accompany T1D.

Despite the intensive research, all the attempts to prevent T1D made up to date were more or less unsuccessful. Unspecific inhibition of the immune system causes adverse effects and antigen-specific treatment is as yet inefficient. Better knowledge of dynamics and pathogenesis of the autoimmune process and personalization of the therapy is vital for successful prevention of T1D.

**Odkaz na práci není momentálně k dispozici.**



# Imunoregulační vlastnosti buněk dětí alergických a nealergických matek a možnost jejich ovlivnění probiotickým kmenem *E.coli* O83:K24:H31

## Immunoregulatory characteristics of immune cells of children of allergic and non-allergic mothers and the possibility of their modulation with probiotic *E.coli* strain O83:K24:H31

**Viktor Černý**

*Přírodovědecká fakulta UK*

*Školitel : RNDr. Jiří Hrdý, Ph.D.*

### **ABSTRAKT**

Vzhledem k vysoké incidenci a socioekonomické i individuální zátěži představují alergická onemocnění jeden z klíčových problémů, kterým imunologie v 21. století čelí. Zejména v poznání časných mechanismů, podílejících se na rozvoji alergie, zatím existují významné mezery. Aby bylo u rizikových jedinců možné účelně a včas přistoupit k preventivním opatřením, je třeba zavést spolehlivé prediktory vysokého rizika alergie.

Podkladem alergie je dysregulace rovnováhy mezi jednotlivými větvemi imunitní reakce, především nežádoucí převaha Th2 odpovědi. Po narození v novorozenci probíhají rozsáhlé změny polarizace imunitního systému za účelem přípravy zrající imunity k adekvátní reaktivitě vůči nově přístupným podnětům zevního prostředí. Regulační T lymfocyty (Treg) hrají klíčovou roli v jemném nastavení této rovnováhy a zodpovídají též za periferní toleranci vůči neškodným externím antigenům včetně alergenů. Na intenzivně se vyvíjející imunitní systém vykazují během časné postnatálního „okna příležitosti“ rovněž výrazný vliv externí faktory, především interakce s kolonizující mikrobiotou.

Analýzou Treg v pupečnickové krvi novorozenců alergických matek jsme odhalili snížení povrchových znaků souvisejících s regulační funkcí těchto buněk a nižší produkci IL10. U těchto dětí jsme rovněž pozorovali nižší proporci Helios-indukovaných Treg. Tyto nálezy odrážejí opožděnou funkční maturaci Treg, která u této skupiny dětí může vést k vyššímu riziku rozvoje alergie a pravděpodobně též zodpovídá za vyšší reaktivitu dendritických buněk (DC), kterou jsme u této skupiny pozorovali.

Potenciálně slibným přístupem pro prevenci alergie je podávání probiotických bakterií. V naší práci jsme pozorovali ve věku 8 let snížení incidence alergie u dětí alergických matek, kterým byl záhy po narození podán probiotický kmen *E. coli* O83:K24:H31 (EcO83). Toto snížení bylo pravděpodobně způsobeno normalizací produkce IL10 a IFN- $\gamma$ , k níž u kolonizovaných dětí došlo. Biologický efekt EcO83 může být zprostředkován podporou imunoregulačních mechanismů: po in vitro stimulaci izolovaných mononukleárních leukocytů pupečnickové krve kultivací s EcO83 jsme pozorovali zvýšenou produkci IL-10 a IFN- $\gamma$ . Kromě toho kultivace s EcO83 indukovala zvýšení produkce IL-10 v in vitro generovaných DC, a takto stimulované DC indukovaly v kokultivaci s CD4+ T lymfocyty vyšší procento IL10+ T buněk.

### **ABSTRACT**

Due to high incidence, medical and socioeconomic burden and impact on individual quality of life and productivity, allergic disorders are a crucial issue for 21st century immunology. Much still remains to be

elucidated, particularly regarding the very early processes in allergy development. In order to introduce timely, effective preventive measures, novel, more reliable predictive factors of allergy risk also need to be established.

Dysregulation of proper balance between the branches of immune response, particularly unwarranted dominance of Th2, is the underlying cause of allergy. After birth, new immune balance needs to be established to prepare the neonate for adequate reactivity towards newly encountered environmental stimuli. Regulatory T cells (Treg) play a central role in finely setting this balance and inducing tolerance towards harmless environmental antigens, including allergens. Interactions with external factors, most importantly microbiota, modulate this process during the early postnatal “window of opportunity.”

Analysis of cord blood Treg of children of allergic mothers uncovered decreased presence of function-associated surface markers and lower production of IL-10. Furthermore, decreased proportion of Helios- induced Treg was observed in children with higher risk of allergy. Together, these findings hint at delayed functional maturation of Treg in the high-risk group, consistent with observation of increased dendritic cell (DC) reactivity of these children.

Supplementation with probiotic bacteria is considered a potentially promising approach for allergy prevention. In our studies, we show that early postnatal colonisation with probiotic E. coli strain O83:K24:H31 (EcO83) is able to reduce allergy incidence in colonised children of allergic mothers, likely owing to normalisation of IL-10 and IFN- $\gamma$  production in the colonised children. This effect may be due to promotion of regulatory responses by EcO83 administration to the neonate. Upon in vitro stimulation with EcO83, we observed increase in production of IL-10 and IFN- $\gamma$  by cord blood mononuclear cells, higher ability of DC to produce IL-10 and higher induction of IL-10+ CD4+ T cells in coculture with the stimulated DC.

**Dizertační práce zde:** 

## **Regulace signální transdukce leukocytů membránovými adaptorovými proteiny a kinázami**

### **Regulation of leukocyte signal transduction by membrane adaptor proteins and kinases**

**Šimon Borna**

*Přírodovědecká fakulta UK*

*Školitel : Mgr. Tomáš Brdička, Ph.D.*

#### **ABSTRAKT**

Signální dráhy musí být velmi citlivě nastaveny, aby umožnily přiřadit stimulaci receptoru signál o vhodné síle a trvání. Špatně regulované signální dráhy mohou být velmi nebezpečné. V důsledku špatné regulace signálních drah mohou vznikat autoimunitní onemocnění, imunodeficience, sterilní záněty nebo nekontrolovatelná proliferace buněk a vznik nádorů. V mé dizertační práci se soustředím na roli transmembránových a s membránami asociovaných adaptorových proteinů a kináz v receptorových signálních drahách. Jako první jsem porovnával role kináz z rodiny SRC (SFK) v iniciaci signalizace přes antigeně specifické receptory B a T buněk. Tato práce vedla k vytvoření rukopisu, kde jsme re-evaluovali recentní studie naznačující, že kináza Syk by mohla iniciovat signalizaci BCR nezávisle na SFK. V naší práci ukážeme, že

iniciace signalizace BCR vyžaduje, na rozdíl od TCR, jen velmi nízkou aktivitu SFK. Signalizaci BCR, která by byla nezávislá na SFK jsme však nepozorovali. Dále ukazujeme, že k iniciaci signalizace přes TCR je potřeba překonat vyšší práh aktivity SFK než u signalizace BCR z několika různých důvodů. Těmi jsou zejména rozdíly mezi kinázami SYK a ZAP-70, rozdíly ve struktuře BCR a TCR a separace TCR a adaptorového proteinu LAT, který je kritickým organizátorem TCR signalozomu. Naše data tedy ukazují, že signalizace TCR detekuje aktivitu SFK na několika úrovních. V naší práci dále diskutujeme, jak zapadá náš model víceúrovňové detekce aktivity SFK do současného modelu TCR signalizace a antigenní diskriminace.

Chemokinový receptor CXCR4 je další velmi důležitý receptor leukocytů. CXCR4 reguluje migraci a zadržování leukocytů a jejich progenitorů v kostní dřeni a je tedy nezbytný pro správnou hematopoézu. Naše práce ukazuje, že CXCR4 je regulován novým dříve necharakterizovaným transmembránovým adaptorovým proteinem WBP1L (WW binding protein 1 like), také označovaným jako OPAL1 (Outcome predictor of acute leukemia 1). Zvýšená exprese proteinu WBP1L byla nalezena v buňkách dětských pacientů s nejčastějším typem akutní lymfoblastické leukémie, ale funkce proteinu WBP1L byla neznámá. V naší publikaci zařazené do této dizertační práce ukazujeme, že WBP1L reguluje pomocí interakce s NEDD4 ubiquitin ligázami expresi a aktivitu CXCR4 a velmi pravděpodobně i další signální dráhy na CXCR4 nezávislé. Tím následně ovlivňuje migraci a další funkce hematopoetických progenitorů a kmenových buněk, včetně jejich schopnosti obnovit funkci kostní dřene po transplantaci. Naše práce tedy ukazuje, že WBP1L reguluje důležité procesy spojené s hematopoézou, které jsou klinicky relevantní a důležité i z pohledu biologie leukemií.

Dále jsem během doktorského studia přispěl k publikaci, která měla za cíl charakterizovat mechanismus, jakým membránový adaptorový protein PSTPIP2 reguluje zánět. Absence PSTPIP2 v myším modelu vede ke vzniku autoinflamatorního onemocnění nazývaného chronická multifokální osteomyelitida (CMO). Toto onemocnění je způsobené produkcí prozánětlivého cytokinu IL-1 $\beta$  neutrofilními granulocyty. V naší práci se nám podařilo zjistit, že neutrofilní granulocyty z těchto myší mají kromě toho i zvýšenou produkci reaktivních kyslíkových radikálů (ROS). Umlčením enzymu NADPH oxidáza, který je zodpovědný za produkci ROS, genetickým vyřazením jeho podjednotky gp91phox jsme zabránili zánětlivé destrukci kostí, která je s tímto onemocněním spojená. Tato data tedy ukazují, že deregulace produkce ROS je jedním z hlavních patologických mechanismů autoinflamatorního onemocnění CMO a může být relevantní i pro lidská autoinflamatorní onemocnění spojená s poškozením kostí.

Pro výše zmíněné projekty bylo velmi důležité vytvořit metodiku, která by nám umožnila exprimovat různé cDNA konstrukty v hematopoetických progenitorech a v dendritických buňkách a makrofázích diferencovaných z těchto progenitorů. Naši relativně levnou a efektivní metodiku jsme shrnuli v článku, který je také součástí mé dizertační práce.

Data obsažená v mé dizertační práci ukazují zásadní roli membránových adaptorových proteinů a kináz v regulaci signální transdukce rozličnými receptory leukocytů. Tím také demonstrují skutečnost, že tyto proteiny ovlivňují leukocyty na více úrovních, včetně jejich vývoje, migrace a účasti na imunitní odpovědi.

## ABSTRAKT

Signaling pathways must be finely tuned to assign a signal of appropriate strength and duration to the receptor stimulation. Their dysregulation can be very harmful. The consequences of dysregulated signaling pathways vary from autoimmunity, immunodeficiency, and autoinflammation to abnormal proliferation and cancer. In my thesis I aimed to characterize the roles of kinases and membrane associated or transmembrane adaptor proteins in signaling pathways downstream of different receptors.

First, I was comparing the roles of SRC family kinases (SFK) in the initiation of antigen receptor signaling in B cells and in T cells. This effort resulted in the manuscript where we re-evaluated current data, which suggested that SYK can initiate BCR signaling independently of SFK. We show that much lower SFK activity is required for the initiation of BCR signaling than for TCR signaling, but we did not find any evidence for SFK-independent signal transduction. We also found that multiple factors are responsible for setting the higher threshold for SFK activity required to initiate signaling by TCR, including differences between SYK and ZAP-70, structure of the antigen receptor itself and separation of the receptor from

transmembrane adaptor LAT, which is a major hub coordinating the formation of TCR signalosome. Based on our data, we propose that TCR detects the SFK activity at multiple levels. We further discuss how multiple level SFK kinase sensing model fits to the current model of TCR signaling and antigen discrimination.

Chemokine receptor CXCR4 is another key leukocyte receptor. It regulates homing and retention of leukocytes and their progenitors in the bone marrow and is essential for proper hematopoiesis. We found that it is negatively regulated by a novel previously uncharacterized transmembrane adaptor protein WW binding protein 1 like (WBP1L) also named Outcome predictor of acute leukemia 1 (OPAL1). WBP1L expression was reported to be upregulated in the most common type of childhood acute lymphoblastic leukemia but its function has been unknown. In the work presented in this thesis, we show that via the recruitment of NEDD4-family ubiquitin ligases WBP1L regulates the expression and activity of CXCR4 and very likely other CXCR4-independent pathways. This way it contributes to the control of migration and other functions of hematopoietic stem cells and hematopoietic progenitors, and to their ability to reconstitute hematopoiesis after bone marrow transplantation. Collectively, our data show that WBP1L regulates hematopoietic processes, which are clinically relevant and may also have consequences for the biology of leukemia.

I have also contributed to the work aiming to characterize the mechanism of how another membrane-associated adaptor protein PSTPIP2 regulates inflammation. Absence of PSTPIP2 in mice leads to the development of autoinflammatory disease chronic multifocal osteomyelitis (CMO). It appears to be caused by dysregulated production of proinflammatory cytokine IL-1 $\beta$  by neutrophils. We found that reactive oxygen species (ROS) production by NADPH oxidase is also severely deregulated in neutrophils from these animals and that blocking NADPH oxidase by genetic deletion of its gp91phox subunit almost completely prevents the bone damage accompanying this disease. These data suggested that dysregulated ROS production is among the major pathophysiological mechanisms behind the autoinflammatory disease in PSTPIP2-deficient mice and may also be relevant for autoinflammatory bone diseases in humans.

Finally, for parts of these projects it was important to have a reliable method for expression of various cDNA constructs in hematopoietic progenitors and in dendritic cells and macrophages differentiated from these cells. The reliable cost-effective protocol we developed for this purpose was published separately and it is also a part of this thesis.

Collectively, the data presented in this thesis demonstrate crucial role of membrane adaptor proteins and kinases in the regulation of leukocyte signal transduction through various receptors. Consequently, they also demonstrate the fact that these proteins influence leukocytes at multiple levels, including their development, migration, and participation in the immune response.

**Dizertační práce zde:** 

# Význam složení a funkčních vlastností imunitního infiltrátu nádorového mikroprostředí pro klinický průběh nádorů hlavy a krku

## Impact of pattern and functional properties of tumor-infiltrating immune cells for clinical outcome of head and neck cancer

**Kamila Hladíková**

*Školitel: prof. MUDr. Radek Špíšek, Ph.D.*

### **ABSTRAKT**

Nádory hlavy a krku představují z imunologického hlediska velmi komplexní a heterogenní skupinu onemocnění. Původně byly tyto nádory spojovány především s kouřením a alkoholem. V posledních desetiletích ale výrazně narůstá procento nádorů asociovaných s perzistující infekcí lidským papilomavirem s onkogenním potenciálem v imunologicky privilegované oblasti tonzilárních krypt. Vzhledem k nezastupitelné roli imunitního systému, jak v protivirové, tak v protinádorové imunitní odpovědi je prognóza pacientů významně ovlivněna velikostí, složením a funkční kapacitou imunitního infiltrátu v nádorovém mikroprostředí. Pro nádory hlavy a krku je charakteristické silně imunosupresivní prostředí, zhoršující průběh onemocnění a snižující účinnost imunoterapie. Většina pacientů s touto diagnózou dobře odpovídá na standardní terapii, ta je ale spojená s velmi závažnými časnými a pozdními toxicitami, které mají zásadní vliv na kvalitu života. V roce 2016 byla schválena první imunoterapeutika pro léčbu refrakterních nádorů hlavy a krku – inhibitory kontrolních bodů imunitních reakcí blokující PD-1 – PD-L1 dráhu, nivolumab a pembrolizumab. Tento druh terapie, založený na odblokování imunosuprese, se v protokolech kombinujících více léčebných modalit ukázal být velmi účinný a zároveň výrazně méně toxický oproti standardní chemoradioterapii. Proto byla monoterapie PD-1 inhibitory nebo kombinovaná léčba PD-1 inhibitorů s chemoterapií nedávno schválena jako první možnost léčby pro pacienty s metastatickými nebo refrakterními nádory hlavy a krku. I přes nadějně klinické výsledky ale stále existuje vysoké procento pacientů, kteří na tuto léčbu neodpovídají. Lepší porozumění jednotlivým populacím imunokompetentních buněk, zapojujících se do protinádorové imunitní odpovědi, by pomohlo hlouběji pochopit principy ovlivňující funkční orientaci imunitní odpovědi, a zvýšit tak úspěšnost léčby pacientů díky personalizovaným imunoterapeutickým protokolům. Předkládaná dizertační práce významně prohlubuje znalosti o roli HPV-specifických CD8+ T lymfocytů, B lymfocytů infiltrujících do nádoru a dalších buněčných populací v kontextu komplexního nádorového mikroprostředí HPV-asociovaných a chemicky indukovaných nádorů hlavy a krku. A dále poukazuje na význam kombinované imunoterapie založené na odblokování imunosuprese, která vzniká především díky expresi některých inhibičních molekul v nádorovém mikroprostředí, spolu s chronickou aktivací specifické složky imunitního systému.

### **ABSTRACT**

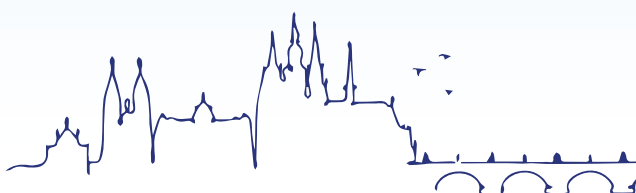
Head and neck squamous cell carcinoma encompasses a complex and heterogeneous group of malignant diseases. Originally, this tumor type was associated with tobacco and alcohol consumption. However, a significantly expanding subset of tumors associated with oncogenic human papillomavirus infection arising in deep tonsillar crypts was identified within the last decades. Due to the essential role of the immune system in antiviral and anticancer immune response, the prognosis of patients is significantly

influenced by the volume, composition and functional capacity of the immune infiltrate. The immunosuppressive landscape of head and neck cancer leads to unfavorable outcome of patients and decreased efficacy of immunotherapy. The response rate to standard treatment is high, however, standard therapy is accompanied by considerable toxicity influencing the quality of life. In 2016, the first immunotherapeutics for the treatment of patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck were approved – the anti-PD-1 immune checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. This type of therapy, based on mitigation of immunosuppression, shows strong efficacy and less toxicity in combination with other therapies. Therefore, anti-PD-1 immunotherapy was recently approved in the first-line treatment setting as monotherapy or in combination with chemotherapy for patients with metastatic or unresectable, recurrent head and neck cancer. Despite the therapeutic benefit of immune checkpoint inhibitors, there is still a large proportion of nonresponding patients. Thus, better understanding of the individual immune cell populations playing key role in anticancer immune response could reveal the principles influencing functional orientation of the immune response. Personalized immunotherapeutic protocols created with respect to these principles could enhance the efficacy of current therapeutic strategies. This dissertation thesis broadens the knowledge of the significance of HPV-specific CD8+ T cells, B cells and other immune cell populations infiltrating to the tumor microenvironment of HPV-associated vs. HPV-negative tumors of head and neck. This thesis also highlights the importance of combined immunotherapy based on the elimination of immunosuppression, which arises due to a chronic activation of adaptive immune system and consequent expression of inhibitory molecules.

**Odkaz na práci není momentálně k dispozici.**

## XXXVII. SJEZD českých a slovenských alergologů a klinických imunologů

## XVI. KONGRES českých a slovenských imunologů



**7.–10. 10. 2020  
PRAHA**

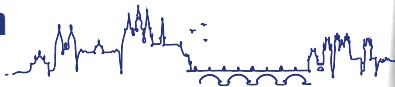


**MÍSTO KONÁNÍ: O<sub>2</sub> universum**  
Českomoravská 2345/17  
190 00 Praha 9 – Libeň



# XXXVII. SJEZD českých a slovenských alergologů a klinických imunologů

## XVI. KONGRES českých a slovenských imunologů



### POSTGRADUÁLNÍ KURZ – LÉKOVÉ ALERGIE

KOORDINÁTOR – LENKA SEDLÁČKOVÁ

#### BLOK I.: LÉKOVÉ ALERGIE

■ 8.00–8.40

**Klinické formy a patogenetické mechanismy lékových hypersenzitivit**

MUDr. Sáva Pešák

■ 8.45–9.25

**Diagnostika lékových alergií – anamnéza, laboratorní testy, kožní testy, provokační testy**

MUDr. Lenka Sedláčková

■ 9.30–10.00

**Léčebné postupy – eliminace, threatening through, desenzitizace**

MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D.

10.00–10.15 PŘESTÁVKA

#### BLOK II.: SPECIFIKA LÉKOVÝCH SKUPIN

■ 10.15–10.35

**Antibiotika**

MUDr. Jaromír Paukert

■ 10.40–11.00

**NSA hypersenzitivita, antikoagulancia, kortikosteroidy a biologická léčba**

MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D.

■ 11.05–11.25

**Perioperační anafylaxe**

MUDr. Adriana Šrotová

■ 11.30–11.40

**Kontrastní látky používané v radiologii**

MUDr. Lenka Sedláčková

■ 11.45–12.00

**Lokální anestetika**

MUDr. Sáva Pešák