

Posudek oponenta pro bakalářskou práci:

Nádorová imunoterapie založená na použití ligandů fagocytárních receptorů vázajících se specificky na nádory

Student: Jan Pačes

Bakalářská práce na téma Nádorová imunoterapie založená na použití ligandů fagocytárních receptorů vázajících se specificky na nádory se zabývá otázkou cílené vazby fagocytárních motivů na nádorové buňky pro jejich snadné a především specifické zaměření imunitním systémem. Pro tento účel je aplikován nízkomolekulární fMLF vázaný na 14 aminokyselinové sekvenci, která se specificky váže na fosfatidylserin. Výskyt PS byl prokázán na buňkách nádorových, ale i na stárnoucích a nefunkčních organismu vlastních buňkách. Právě díky tomuto targetingu je práce tematicky zajímavá a to jak z hlediska redukce velikosti primárního nádoru, tak i účinku redukce metastáz. Modelem pro výzkum jsou nádorové melanomové buňky linie B16F10, které byly transplantovány myším kmene C57/BL6.

Bakalářská práce je tradičně členěná. Literární rešerše je přehledně zpracovaná a obsahuje všechny teoretické podklady pro pochopení dané problematiky. Odborně je na velmi dobré úrovni, jazykově kromě drobných interpunkčních nedostatků či překlepů taktéž. Jednotlivé kapitoly jsou psané stručně, výstižně a mají ve svém řazení logickou návaznost. Neobsahují žádné významné faktické chyby.

V experimentální části jsou popsány 3 experimenty v různém rozsahu, pro bakalářskou práci je hodnotím jako dostatečné. Uspořádání pokusů koresponduje se samotnými cíly práce a jejich uvedené schéma je velmi srozumitelné. V diskuzi jsou výsledky těchto experimentů porovnány s již známými fakty, někdy ovšem chybí nabídnutá vysvětlení pro výsledky nové.

Rozsah použité literatury (73 zdrojů) je bohatě dostačující pro bakalářskou práci, až nadprůměrný.

K práci mám následující formální postřehy, které nejsou až tak podstatného významu, jsou spíše myšleny jako doporučení pro následnou tvorbu jiných závěrečných prací:

V případě možnosti uvádění jednoho termínu v dvou možných variantách je vhodné zvolit jeden a ten používat v celé práci (př. metastázovat/metastazovat, manan/mannan, lymfocyt/lymfocyt). Drobnou kosmetickou vadou je také odsazování části pojmu na nový řádek (např. f-MLF14AK). Vyplatí se zavést pevné mezery.

V práci dle mého názoru chybělo pár informací:

- 1) Uvedení zdroje pro dělení nádorů dle histogeneze. (str. 2)
- 2) V přehledu buněk imunitního systému (str. 5) s protinádorovým významem chybí zmínka o Th lymfocytech, dále jsou již uvedeny.

Dále mám pár dotazů:

- 1) Co může být komplikací v případě léčby nádorů prostřednictvím peptidových či DNA vakcín, popř. pomocí protilátek? (str. 7, 8)
- 2) Uveďte, prosím, co znamená zkratka LAK, může být rozdíl oproti TIL v samotné účinnosti? (str. 11)

- 3) Vysvětlete, prosím, tvrzení: *Tato metoda spočívá v odebrání nádorových buněk a úpravě jejich genetické informace pro lepší rozpoznání imunitním systémem. Těmto buňkám se pomocí cytostatik nebo ozáření zamezí v dělení a jsou vráceny zpět do těla pacienta. Navrácené buňky pak vyvolají protinádorovou odpověď T-lymfocytů (Hořejší a Bartůňková 2009).* Stačí tedy pouze zamezit nekontrolovanému dělení pro rozpoznání imunitním systémem? Z citovaného zdroje tak dle mého nevyplývá. (str. 11)
- 4) Uveďte, prosím, příklad receptoru pro β glukán. (str. 21)
- 5) Jaký je princip vzniku molekuly fMLF-DOPE? Uveďte, prosím, schéma vzniku vazby. (str. 26)
- 6) Z jakého důvodu nebyla do experimentu i.p. aplikace f-MLFG514AK zařazena skupina fMLF-DOPE (popř. fMLFG5-DOPE + β glukán)? Není-li z předchozích i.p. experimentů již určen jeho nulový účinek, byly by údaje vhodné k objektivnějšímu posouzení nádorové specifity fMLFG514AK. I přes to, že bereme v úvahu distribuci terapeutika do celého organismu.
- 7) Jak si vysvětlujete, že ve výše zmíněném pokusu má největší vliv na redukci nádoru kombinace fMLFG514AK a β glukán, kdežto neúčinnější v redukci počtu metastáz je pouze samotný fMLFG514AK? (obr. 4 str. 30)
- 8) Co může být příčinou rozdílné reakce na 3denní pulzy v experimentu i.t. aplikace fMLF-DOPE a fMLFG514AK? (str. 36)
- 9) V tomtéž experimentu nejprve fMLF-DOPE + LPS vykazuje větší redukci velikosti nádorů oproti samotnému fMLF-DOPE, 8. den dokonce statisticky významnou. Cca od 24. dne se účinky obou skupin vyrovnají a je tomu tak až do konce experimentu. Co může být příčinou? (obr. 6 str. 33)
- 10) Jak si vysvětlujete, že výše zmíněný experiment neměl vliv na přežívání, přestože bylo v předchozím pokusu prokázán účinek fMLFG514AK na redukci počtu metastáz? (obr. 7 str. 34)
- 11) V testu cytotoxicity hodnotíte 2mM koncentraci terapeutika jako neškodnou, přesto je rozdíl v počtu buněk oproti kontrole téměř dvojnásobně nižší. Zkuste navrhnout sofistikovanější metodu, kde by zároveň se stanovením cytotoxicity vazby bylo možné i detekovat vazbu fMLFG514AK konkrétně na B16F10 in vitro.

Bakalářská práce má kromě pár chybějících vysvětlení velmi dobrou úroveň a odborně jí hodnotím jako nadprůměrnou a zdařilou. Svými zajímavými výsledky je jednou z mála na poli protinádorové imunoterapie využívající kombinaci vrozených mechanismů imunity a specifického cílení na nádorové buňky. Protože bakalářská práce Jana Pačese plní všechny požadavky Přírodovědecké fakulty Jihočeské Univerzity, **doporučuji ji k obhajobě a navrhuji udělit známku 1** v další souvislosti s nadcházející obhajobou.

V Jindřichově Hradci 19.1. 2014

Mgr. Tereza Janotová