

Oponentský posudek na magisterskou diplomovou práci Hany Husníkové „Nádorová imunoterapie založená na použití ligandů fagocytárních receptorů, kotvených na nádorové buňky. Studium možností zesílení jejího účinku a specifity“

Hana Husníková předložila diplomovou práci snažící se primárně o posouzení jednotlivých způsobů protimelanomové imunoterapie. Navazuje na předchozí práce ve skupině dr. Ženky. Posouzení jednotlivých způsobů imunoterapie se mi jeví jako další postupný krok ve výzkumu této zajímavé a důležité problematiky.

Formálně se jedná o klasicky členěnou diplomovou práci sestávající z literárního úvodu, vytyčených cílů, popisu použité metodiky, prezentace výsledků a diskuse ukončené stručným ale přehledným souhrnem dosažených poznatků. Úvod je velmi zevrubný, občas zachází do nepodstatných podrobností (léčba nádorů u lidí). Popis metodiky je dostačující, výsledky jsou shrnuty přehledně, diskuse je smysluplná.

Ve vyjadřování jsou relativně časté různé neobratnosti (viz níže), jinak je práce napsána srozumitelně.

Konkrétní připomínky:

Benigní x maligní nádory (str. 5) – poznámka: toto je tzv. biologická klasifikace, reálně mohou být pro pacienta maligní i biologicky benigní nádory v nevhodné lokalizaci (intrakraniální nádory).

Imunitní systém ... „chrání tak organismus proti infekčním agens zevního i vnitřního původu“ (str.9) – dotaz: co je myšleno pojmem „infekční agens vnitřního původu“?

Prezentace antigenu (str. 11) – dotaz: které antigeny jsou prezentovány ve vazbě na MHC I. třídy a které ve vazbě na MHC II. třídy?

Produkce cytokinů (str. 13) se liší u podskupin Th1 a Th2, popisované cytokiny jsou typické pro Th1, což není uvedeno

„Ligandy fagocytárních receptorů pak nasměrují fagocyty na nádorové buňky, což vede k jejich likvidaci.“ (str. 23) – dotaz: jakým mechanismem likvidují fagocyty nádorové buňky, fagocytózou?

„lipopolysacharidy vykazují určitý protimetastázový efekt a výraznou redukci nádorového růstu, ale tento efekt lze využít jen u myšího modelu.“ versus „Hlodavci obecně mají přítomny sérové proteiny, které jsou schopny zablokovat účinky většiny lipopolysacharidů.“ (str. 25) – logický rozpor

MBL „hraje důležitou úlohu v přirozené imunitní odpovědi“ (str. 28) – poznámka: cca 15 % populace u nás má neměřitelné hodnoty MBL bez klinických potíží, nízké hladiny MBL mají určitý význam pouze u dětí

„ $V = \pi/6AB^2$ “ (str. 41) nejednoznačný zápis vzorce (není jasné, co je pod lomítkem), je myšleno $V = AB^2 \cdot \pi/6$

Vzorec na str. 42 – procenta („%“) nejsou součástí vzorce ale výsledná „jednotka“, vhodnější by byl zápis do hranatých závorek

Str. 43 – dotaz: proč byla terapie zahájena zrovna 12. den pro transplantaci?

Neobratné vyjadřování:

- „Nádory vykazují další rozměr složitosti.“ str. 2
- „vlivem vyšší hladiny H + iontů dochází ke změně pH“ str. 3
- „chemickými mutageny jsou látky chemické povahy“ str.4.
- „Z imunologického hlediska jsou však schopny vázat i jiné látky“ str. 21
adjuvant (str. 26) správně „adjuvans“
- „pomocí Bürkerovi komůrky“ (str. 40) správně „Bürkerovy“
- „CD47 protilátka“ (str. 71) – lépe „anti-CD47 protilátka“

Závěr:

Magisterskou diplomovou práci Hany Husníkové považuji za kvalitní a přes uvedené nedostatky a připomínky za plně vyhovující požadavkům Přírodovědecké fakulty Jihočeské univerzity a **doporučuji** ji proto k obhajobě.

V Českých Budějovicích 13. ledna 2014

MUDr. Pavel Žampach



OPONENTSKÝ POSUDEK NA DIPLOMOVOU PRÁCI

Název práce: Nádorová imunoterapie založená na použití ligandů fagocytárních receptorů kotvených na nádorové buňky. Studium možnosti zesílení jejího účinku a specifity.

Autor práce: Bc. Hana Husníková

Oponent: Ing. Eva Pokorná, CSc.

Předložená práce je další z řady prací studentů školitele RNDr. Jana Ženky, CSc. a plynule navazuje na práce předchozí, využívá jejich získaných poznatků a prohlubuje je. Cílem všech těchto prací je otestovat řadu možných kombinací imunopreparátů, které povedou k nalezení jedné, která bude mít zásadní protinádorové účinky. Tato práce studuje několik kombinací agonistů TLR a fagocytárních receptorů s možností jejich výhledové aplikace v humánní medicíně. Většina z těchto kombinací ve výsledku nebyla vyhodnocena jako nadějná, ale v práci byla testována i kombinace, která se zdá nadějnou pro další výzkum.

Imunoterapie je poměrně šetrná a účinná léčebná metoda, která dala onkologii řadu nových možností. I když je to metoda dosud drahá a ne zcela objasněná, její velké rezervy jsou zřejmé. Proto také je tato tematika velmi aktuální a všechny nové poznatky mohou v budoucnu pomáhat v klinické léčbě nádorových onemocnění.

Soubor prostudované literatury je vyčerpávající a dostatečně využitý v úvodu i v diskuzi. Všechny části práce jsou dobře zpracované, velmi kladně hodnotím rozsáhlou profesionálně napsanou diskuzi i srozumitelný a podrobný Přehled literatury. Autorka dobře pochopila složitou problematiku nádorové imunoterapie a shromáždila v úvodu mnoho zajímavých informací. Kapitoly jsou seřazené ve správném pořadí a splňují všechny formální požadavky kladené na odbornou práci.

K práci mám následující drobné připomínky:

- 1) Ve všech pokusech by měla z důvodu lepšího statistického vyhodnocení nejmenší použitá skupina myší být 10ks, v této práci je to 6ks.
- 2) Kapitola 5.6, str. 57 v grafu je špatně popis kontrolní skupiny (F namísto K).
- 3) Líbil se mi popis mechanismu působení β -glukanů v diskuzi.
- 4) Práce je psána pěknou srozumitelnou češtinou, která se dobře čte. Nenašla jsem žádné hrubé chyby a z malých jen překlepy.

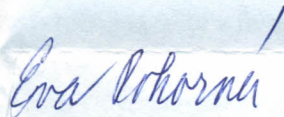
K práci mám následující otázky:

- 1) Není mi úplně jasné, jak spolu některé studie ve Vaší práci souvisí. Zejména jak navazuje poslední uváděná studie na myších na předposlední (terapie melanomu prostřednictvím f-MLFKKK14AK na terapii pomocí β -glukanů) a rovněž in vitro část na předchozí in vivo.
- 2) Proč si myslíte, že při podávání β -glukanů je tak důležité jakou formou je podáváme? A proč právě perorální podání je nejvíce účinné? Proč se však toto pořadí vhodnosti forem podávání mění při kombinaci podávání β -glukanů s mannan-BAM?

- 3) Na závěr diskuze hovoříte o dalších plánovaných pokusech, můžete je krátce popsat?
- 4) Podle čeho jste vybírali, u které studie budete pokračovat kromě sledování redukce nádorové hmoty v pozorování vlivu na metastazování a doby přežití a u které ne? Myslím, že u některých (které jste zrovna nevybrali) by to bylo velmi zajímavé.
- 5) Proč jste ze dvou transmembránových proteinů, které tvoří „don't eat me“ signál, vybrali pro studium CD47 a ne rovněž CD31? Víte něco bližšího o CD31? Nebylo by zajímavé blokovat je oba současně?
- 6) Proč myslíte, že když kombinace R-848 + f-MLF + anti CD47 + mannam-BAM způsobují významnou redukci nádorů a rovněž brání vzniku metastáz, neovlivňují dobu přežití? Proč zvířata hynou, když mají malé nádory a nemají žádné meta?

Závěr:

Jedná se o velmi zajímavou a dobře zpracovanou diplomovou práci. Autorka prokázala, že je schopná samostatně řešit zadanou problematiku po stránce teoretické i praktické. Proto doporučuji, aby předložená práce byla přijata k obhajobě, současně navrhuji výborné hodnocení.



V Praze dne 16.1.2015

Ing. Eva Pokorná, CSc.