

Oponentský posudek bakalářské práce Radky Lencové

Anti-CD47 protilátka v nádorové terapii

Předkládaná bakalářská práce Radky Lencové byla vypracována pod vedením doktora Jana Ženky. Ten se se svým kolektivem věnuje imunoterapii nádorových onemocnění. Strategie terapie pakretatického adenokarcinomu je zde zvolena tak, aby svou pozornost k nádoru zaměřila nejen imunita přirozená, ale i získaná. Práce rozvíjí osvědčenou formu terapie spočívající v kombinaci stimulace fagocytárních receptorů imunitních buněk, pomocí kotveného mananu, a agonistů signálních receptorů. Základní součástí terapeutika je i anti-CD40 protilátka, která má podpořit prezentaci antigenu dendritických buněk pro specifickou část imunitního systému. Cílem práce je zjistit, jak terapii ovlivní přidání protilátky proti CD47 znaku za předpokladu, že je tento tzv. „don't eat me“ signál výrazně exprimován na povrchu nádorových buněk. A jeho blokace anti-CD47 protilátkou umožní efektivnější fagocytózu.

Předložená práce je standardně členěná, psaná dobrou češtinou, bez faktických chyb, pravopisných chyb a s minimem překlepů.

V rešeršní části autorka prokázala seznámení se s odbornou literaturou a proniknutí do problematiky nádorové imunoterapie. Z práce je patrná snaha studentky Lencové popsat složité vztahy ve fungování imunitního systému. Celému oddílu 1.2 o imunitě včetně podkapitol musím vytknout neuspořádanost, která sťažuje plynulost čtení textu a chápání sdělení. Například o komplementu, významné složce imunity a zásadnímu aktérovi v imunoterapii mananem, autorka píše na stranách 11 a 12, ale o co jde a jaká je jeho funkce, je vysvětlováno až na straně 15. Podobné je to například se subpopulacemi lymfocytů nebo hlavním histokompatibilním komplexem (MHC). Nejprve jsou pojmy použity v textu a až poté vysvětleny. Dále by bylo vhodné vyvarovat se používání počeštěných anglických výrazů jako například expresní „paterterny“ na stranách 11 i 12. Následující kapitola 1.3 o CD47 znaku a jeho možném využití v terapii nádorů je napsána kvalitně, podána srozumitelně a odborně. Délka rešerše byla zvolena optimálně (21 stran z celkových 48) a obsah této části je vzhledem k další experimentální části uspokojivý.

Cíle práce jsou krátce a dostatečně definovány na jedné straně.

V kapitolách Materiály a Metody jsou přehledně uvedeny metodiky pokusů. K této části práce mám drobnou připomínku. Jelikož v práci není uveden seznam zkratk, není tak vysvětlena zkratka přísady kultivačního média FCS použitá v textu na straně 23.

Experimentální část práce představuje dva *in vivo* pokusy. Jeden je zaměřený právě na anti-CD47 protilátku v terapeutiku, druhý na režim podávání osvědčené terapeutické směsi.

Výsledky experimentů jsou diskutovány na dvou a půl stranách celkem zdařile. Autorka diskutuje výsledky své práce s výsledky svých předchůdců, navazuje na ně a srovnává s výzkumem ostatních v týmu. Zároveň autorka porovnává své výsledky s daty uvedenými ve vědeckých člancích.

Závěr je vypracován na jedné straně jako stručné shrnutí zjištěných poznatků.

Výběr citované literatury je aktuální a rozsáhlý (více než 90 zdrojů). Bohužel v kapitole 1.2.2.1 Leukocyty není uvedena ani jedna citace, a navíc zdroj textu lze snadno dohledat na internetu jako středoškolské zápisky. Bylo jistě možné ocitovat text jednou z nejméně šesti učebnic, které jsou uvedené ve zdrojích. Stejným nedostatkem trpí i kapitola 1.2.6 Složky získané imunity a nádorová onemocnění na stranách 15 a 16, ve které se ale o nádorech píše

jen okrajově v jedné větě. Zde výrazně apeluji na využívání skutečně odborných textů s převahou těch vědeckých.

Práce svým rozsahem odpovídá rozsahu standardní bakalářské práce. Věřím, že tato bakalářská práce poskytla studentce dobrý trénink pro budoucí psaní diplomové práce a vytýkané drobnosti se již nebudou opakovat. Do magisterského studia bych Radce Lencové doporučila rozšířit výzkum i o další metodiky a pokusy, ve kterých se bude snažit objasnit mechanismy terapie. Určitě by byly zajímavé nějaké *in vitro* pokusy nebo sledování vlivu terapie na metastázy.

Přes výše uvedené výhrady považuji práci za zdařilou a splňující nároky kladené na bakalářskou práci. **Doporučuji ji k obhajobě a navrhuji udělit známku v rozmezí 1 až 2.**

K posuzované bakalářské práci mám tyto dotazy:

Na straně 16 v kapitole 1.2.6 uvádíte, že kromě Th1 a Th2 subpopulací T-lymfocytů existují ještě Th9, Th17 a Th22. Můžete stručně popsat funkci těchto lymfocytů obecně a ve vztahu k nádorům? Dále prosím uveďte zdroj, neboť v textu citace zdroje chybí.

Ve své práci často zmiňujete funkci dendritických buněk a odkazujete na citovanou literaturu. Součástí terapeutické směsi je i protilátka proti CD40 znaku na dendritických buňkách. Plánujete celkově jako tým se jejich funkcí zabývat podrobněji? Například prokazovat jejich přítomnost v prostředí nádoru či účinek v nádorové terapii. Případně jestli takové pokusy již byly provedeny, můžete krátce shrnout jejich závěry? •

V diskuzi na straně 37 je uvedeno, že na základě pokusu s anti-CD47 protilátkou jste došla k závěru, že „terapeutickou vakcínu již nelze více vylepšit“. Je tedy směs manan-BAM, LTA, R-847, POLY(I:C) a anti-CD40 protilátka skutečně finální verzí terapeutika? Lze jí například takto použít u lidí?

Zajímalo by mě, jak dopadly přeživší myši z obou pokusů? Došlo k úplnému a trvalému vyléčení? A kolikátý den terapie došlo k vymizení nádoru?

V Táboře 14. května 2018

Mgr. Nikol Vácová

