



Bethesda, MD 5.května 2023

## **Posudek oponenta na bakalářskou práci “Neoadjuvantní imunoterapie nádorů” od Kláry Martínkové**

Bakalářská rešeršní práce se zabývá otázkou podávání nádorové imunoterapie v neoadjuvantním nastavení, tedy před hlavní léčebnou metodou. Toto v dnešní době stále více se rozvíjející téma je založeno na retrospektivních studiích ukazující vylepšení celkového vyléčení nebo prodloužení přežití u pacientů, kteří dostávali imunoterapeutickou léčbu před chirurgickou resekci primárního nádoru, ve srovnání s pacienty, kteří tuto imunoterapii dostávali až po. Nicméně mechanistické studie jsou stále nedostačující a větší zaměření na tuto problematiku je tedy potřeba.

Práce má dva cíle, první je vypracování a shrnutí známých poznatků týkající se neoadjuvantní nádorové imunoterapie a druhý si dává za cíl vypracování návrhu experimentu zaměřující se na neoadjuvantní nádorovou imunoterapii na myším melanomu. Práce na necelých dvaceti stránkách poutavě a stručně popisuje nádorové onemocnění, jednotlivé složky imunitního systému a vzájemný vztah mezi imunitním systémem a nádorem. Na dalších dvaceti stránkách autorka popisuje momentálně dostupné nádorové terapie s hlavním zaměřením na neoadjuvantní imunoterapie. Zpracování textu svědčí o dobré orientaci autorky v dané problematice a její schopnosti dále informace interpretovat. Na konci práce autorka přikládá návrh experimentu, který má za cíl ověřit hypotézu, že dříve vyvinutá intratumorální MBTA terapie, založená na kombinaci fagocytárního ligandu a TLR ligandů dohromady s imunostimulační anti-CD40 protilátkou, dokáže nejdříve využít nádor jako vakcinační materiál a pak teprve nádor odoperovat a ukázat, že je lepší s operací počkat až po samotné imunoterapii. Práce je poté zakončena tří stránkovou diskuzí, kde autorka diskutuje a shrnuje poznatky týkající výhod a nevýhod neoadjuvantních imunoterapií a přesvědčuje čtenáře, že intratumorální MBTA terapie dokáže některé nevýhody vyřešit.

Kromě několika nepřesných slovních spojení, práce neobsahuje žádné faktické chyby. Myslím si, že použití více obrázků a schémat, by práci ještě více podpořilo a čtenářům by pomohlo lépe se v některých věcech orientovat. Tabulka shrnující výhody a nevýhody neoadjuvantní imunoterapie spolu třeba s tabulkou, kde by autorka dala dohromady dostupné práce ohledně neoadjuvantní imunoterapie v preklinice a klinice by práci posunulo ještě dále. Nicméně bakalářskou práci hodnotím velice kladně a děkuji za shrnutí této problematiky. Škoda jen, že práce není psána v anglickém jazyce. Myslím si totiž, že by mohla posloužit i ostatním vědeckým

týmům. Také si myslím, že by v budoucnu tato bakalářská práce mohla sloužit jako slušný základ pro napsání krátkého odborného review nebo komentáře, které (pokud dobře vím) stále chybí.

Na autorku mám několik otázek a připomínek:

1. V kapitole 5.3.3 *Makrofágy* autorka píše: „...*Aby mohly makrofágy plnit tyto úlohy, vykonávají hned několik funkcí, mezi které patří odstraňování mrtvých buněk a dalšího tkáňového odpadu, fagocytování mikroorganismů, produkce cytokinů, produkce toxinů, prezentace antigenu, iniciace opravy tkáně a regulace zánětu.*“ Jaké toxiny máte na mysli?
2. Vyvaroval bych se v budoucnu použití termínu rakovina, které nezní moc odborně.
3. V kapitole 7.2.3.1 *Kontrolní body a jejich vlastnosti* popisujete, že PD-L1 je exprimován T a B lymfocyty, makrofágy, DC a některými epiteliálními buňkami. Což u T buněk není pravda, ty exprimují právě PD-1 receptor. Exprese PD-L1 některými nádorovými buňkami, by měla být také zmíněna.
4. V kapitole 7.2.5.3 *Podání MBTA terapie pacientovi* autorku popisuje jen subkutánní MBTA vakcinaci. Proč autorka nepopisuje i intratumorální aplikaci MBTA terapie?
5. V návrhu experimentu s neoadjuvantní imunoterapií u melanomu autorka navazuje na předchozí výsledky teamu Dr. Ženky. Ovšem čtenář neznalý výzkumu kolem MBTA terapie nemůže pochopit některé navržené věci. Pokud je tohle jeden z hlavních cílů práce, měl by být experiment trochu více rozpracován. Možná stručně shrnout výsledky kolem MBT terapie u melanomu. Pak například pokračovat a vysvětlit, proč chce autorka použít MBTA terapii u, jak sama píše, “obtížně léčitelného“ melanomu, když stejná terapie bez anti-CD40 vedla sama o sobě k vyléčení myši a k zamezení výskytu metastáz (Caisova 2018)? Může autorka tedy popsat, proč by zvolila právě melanom, a ne třeba jiný model?
6. Proč je v návrhu experimentu použit jiný timing dvě injekce MBTA s pět dní pauzou, místo publikovaného timingu tři injekce pět dní pauza u tohoto modelu (Caisova 2018). Myslí si autorka, že tento zkrácený režim bude fungovat?
7. Pokud je mi dobře známo, odstranění primárního nádoru během metastazujícího onemocnění se neprovádí u pacientů tak často, protože to může mít pro pacienta fatální následky. Operuje se tedy převážně jen v případě jednoho primárního nádoru. Nebylo by tedy lepší provést experiment pouze s jedním nádorem a sledovat výskyt relapsu v podobě rekurence primárního nádoru nebo vzniku metastáz po operaci? Případně bylo by možné připíchnout nádorové buňky po operaci?
8. Nebylo by lepší, místo sledování odpovědi distálního nádoru po operaci, píchnout buňky intravenózně, tedy mimikovat více reálnou situaci, kdy melanomy metastazují u pacientů převážně do plic?

**Závěrem bych rád uvedl, že práce je velmi zdařilá, přínosná a splňuje odborná kritéria a požadavky kladené na bakalářskou práci. Práci proto doporučuji k přijetí k obhajobě.**

Ondřej Uher, PhD