

Oponentský posudek na bakalářskou práci Andrey Frejlachové

Adenosin a nádorová imunoterapie

Bakalářská práce Andrey Frejlachové je součástí projektu dr. Ženky zaměřeného na imunoterapii nádorových onemocnění.

Práce je tvořena především rozsáhlou rešerší (30 stran), doplněnou o dva *in vivo* experimenty. Obě tyto části jsou na závěr diskutovány.

Rešerše je psána s minimem gramatických chyb a překlepů, avšak stran stylistiky jsou zde jisté nedostatky. Čtenář se setkává s „krkolomnou“ stavbou vět (odstavců) a je tak někdy obtížné určitým pasážím ihned porozumět.

Na zhruba 14 stranách se autorka věnuje obecnému úvodu nejprve nádorových onemocnění a poté imunitního systému (kapitoly 1, 2.1 a 2.2). V rámci imunitního systému zároveň uvádí i problematiku protinádorové imunity.

Autorka zmiňuje, že k nádorové transformaci buněk vedou změny v jejich genetické informaci, ale blíže se k tomuto problému nevyjadřuje. Mohla by toto téma trochu rozvést? (*Co jsou to onkogeny, tumor supresorové geny, konkrétní příklad - nejlépe k pankreatickému adenokarcinomu*)

I přestože autorka ve svých experimentech pracovala s buňkami myšího pankreatického adenokarcinomu Panc02, neuvádí o nich v rešeršní části téměř žádné informace. Mohla by tedy tuto buněčnou linii stručně představit? (*vznik, vlastnosti - agresivita, metastazování ano/ne, kam*)

Kapitola „Buňky imunitního systému významné při nádorovém onemocnění“ (2.2.3.2) je zaměřena především na obecné vlastnosti a funkce uvedených buněk a bohužel téměř vůbec neseznamuje čtenáře s jejich úlohou v nádoru, což bych na tomto místě očekávala.

Nádorová imunoterapie je rozvedena na více než 4 stranách (kapitoly 2.3 až 2.5). Zde autorka uvádí různé terapeutické přístupy cílené buď na aktivaci specifické, nebo naopak nespecifické imunity. Čtenáře blíže seznamuje s terapeutickým přístupem aplikovaným skupinou pana dr. Ženky a také s konkrétními složkami terapeutické směsi, která byla součástí *in vivo* experimentů.

Autorka uvádí manózový receptor (MR) a manózu vázající lektin (MBL) jako receptory rozpoznávající manan-BAM kotvený do membrány nádorových buněk. Který z těchto receptorů se uplatňuje v průběhu terapie zkoumané skupinou pana dr. Ženky a jaká je pravděpodobně jeho úloha?

Jaký je přirozený ligand CD40 receptoru a kterými buňkami imunitního systému je exprimován?

Posledních 12 stran rešerše autorka věnuje adenosinu (kapitola 2.6). Uvádí jeho signalizační úlohu zprostředkovanou adenosinovými receptory a jejich stručnou charakteristiku. Dále se věnuje metabolismu adenosinu a to hlavně jeho tvorbě v nádorech a jeho imunosupresivnímu účinku. Nakonec zmiňuje dosavadní terapeutické přístupy cílené na adenosin.

Chválím zde použití řady ilustrací, které usnadňují pochopení a orientaci v dané problematice.

Na str. 20 autorka píše: „Neustále zvyšující se hladina adenosinu zapříčiní aktivaci A_{2A} a A_{2B} receptorů, které spustí produkci zánětlivých mediátorů a neutrofilů uvolní granula.“ Prosim o opravu - formou stručného přehledu účinků aktivace těchto receptorů na neutrofilů.

V rámci rešerše musím bohužel upozornit na velké nedostatky stran citované literatury. Seznam literatury je tvořen zhruba 110 literárními zdroji, což je naprosto vyhovující číslo. Ovšem autorka jako literární zdroje využila také 9 učebnic (*imunologie*, *onkologie*, *patologie*), které tvoří drtivou většinu citací v téměř polovině celé rešerše. Dále autorka cituje převážně review a minimum experimentálních článků. Na druhou stranu, v části věnující se adenosinu je citovaná literatura v naprostém pořádku. Jedná se především o review a experimentální články a je velká škoda, že se v tomto směru zbytek rešerše tolik liší.

Cíle jsou stanoveny jasně a realisticky. Část **materiál a metody** je srozumitelná a přehledná, chybí pouze zmínka a výpočtu hodnoty AUC (průměrný objem nádorů), která je potom prezentována ve výsledcích.

In vivo experimenty jsou zaměřené na vylepšení současné terapeutické směsi. Ta je v prvním experimentu doplněna o enzymy odstraňující adenosin a inosin z nádorového prostředí. Druhý experiment sleduje efekt kotvení anti-CD40 do nádorových buněk. Bohužel žádný z těchto dvou kroků nepřinesl zásadní zlepšení současné terapie. Ohledně **výsledků** bych měla následující dotaz a připomínku:

V grafech na obrázcích 6 a 9 chybí významnosti. Jaký je důvod?

U obrázků 7 a 10 sice autorka píše, že se jedná o průměrné objemy nádorů, ale chybí nějaké další vysvětlení toho, co z uvedených hodnot vyplývá.

Diskuze předkládá shrnutí výsledků *in vivo* experimentů a poznatků získaných vypracováním rešerše. Experimentální část autorka diskutuje především s výsledky jiných studentů ze své skupiny. Část shrnující úlohu adenosinu v nádoru a případnou terapii cílenou na adenosin bohužel řadu citací postrádá.

Interakce imunitního systému s nádorovým onemocněním a imunoterapie nádorů je velmi složitě téma, zde navíc doplněné o problematiku adenosinu. Velmi oceňuji, že se autorka tohoto tématu chopila a zpracovala je do podoby své bakalářské práce.

I přes uvedené nedostatky **doporučuji** bakalářskou práci Andrey Frejlichové k obhajobě se známkou **velmi dobře**.

V Českých Budějovicích, 16. 5. 2018



Mgr. Pavla Nedbalová