

Posudek na bakalářskou práci Anny Venhauerové „Survivin a nádorová terapie“

Rešeršní práce se zabývá velice aktuálním tématem imunoterapie nádorových onemocnění, které patří k dlouhodobým výzkumným zaměřením kolektivu pana dr. Ženky. Cílem práce je zhodnocení možnosti rozšíření již úspěšně použité kombinace látek o další faktor – protein survivin. Autorka si konkrétně klade za cíle popis úlohy survivinu v nádorových onemocněních a z toho vycházející možnosti terapie cílené proti survivinu.

Vlastní text práce je dosti rozsáhlý (64 stran) s úctyhodnými 24 stranami použité literatury. Po krátkém úvodu a vytyčení cílů práce následuje rozsáhlý literární přehled zahrnující stručnou charakterizaci rakoviny jako onemocnění, popis jednotlivých druhů nádorových terapií a popis jednotlivých složek imunitního systému. Literární přehled dále zahrnuje informace týkající se nádorem-vyvolaného narušení imunitní odpovědi a charakterizaci nádorových antigenů. Zvláštní kapitola je věnována nádorové imunoterapii s důrazem na popis výsledků laboratoře dr. Ženky, které by autorka ráda rozšířila.

V kapitole 9 nás pak autorka detailně seznamuje se skupinou inhibitorů apoptózy a jejich úlohou v nádorové problematice. Zvláštní kapitolu pak autorka věnuje zájmovému proteinu práce – survivinu. Tuto kapitolu hodnotím velice kladně, neboť autorka vytvořila přehledný a velice detailní souhrn současných poznatků o úloze survivinu v případě specifických druhů nádorů. V této kapitole je rovněž zahrnut i přehled možných survivin-specifických terapií, který je rovněž velice dobře zpracován.

V diskuzi pak autorka na základě informací uvedených v předchozích kapitolách kriticky hodnotí možnosti terapie cílené na survivin a možné kombinace s již používanými kombinacemi látek v laboratoři dr. Ženky. Při volbě potenciálních terapeutických metod oceňuji zejména přihlédnutí k faktu, že cílená terapie vůči survivinu může mít i svá negativa - poškodit kmenové buňky či regulaci buněk imunitního systému. Závěr pak logicky uzavírá a sumarizuje diskutované hypotézy, čímž odpovídá na otázky položené v cílech práce.

Připomínky:

1) Stylistická a formální úprava:

Jako velice závažný nedostatek, zejména v práci rešeršní povahy, spatřuji v naprosté absenci obrázků a tabulek. V určitých pasážích textu zabývajících se popisem signálních kaskád či výčtem proteinů s různými funkcemi spadajících do specifické skupiny by použití obrázku bylo jistě názornější než pouze text. Například v případě struktury skupiny inhibitorů apoptózy, kde autorka dosti zmatečně popisuje výskyt a počty BIR a RING domén. Dále také v případě alternativního sestřihu survivinu, atd.

Autorka by se měla vyhýbat zbytečně dlouhým souvětím (často 3-5 řádků), ve kterých navíc často chybí čárky. Chápu, že v tak rozsáhlé práci se tu a tam vloudí chybička v podobě překlepu či absence mezery mezi slovy, ovšem jinak pěkně psaný text často narušují ne zcela formální

výrazy (například na str. 24 „... nakonec jsem se je rozhodla začlenit sem, ...“; str. 34 „kolektiv okolo Evy Waldmannové“)

Pozor na používání anglických výrazů v českém textu: crossprezentace, timing, targeting, messenger, down-regulace. Také pozor na špatný překlad z angličtiny – downstream přeloženo jako dolní část či spodní část (str. 38)

Není dodržována uniformita zkratk. Autorka zavede zkratku, kterou použije v následujících 2-3 větách a následně ji nepoužívá (např. IS – imunitní systém). Pro termín „antigen“ se v textu vyskytují dokonce 3 výrazy (antigen, Ag, Ags). Survivin je párkrát zmiňován v textu jako BIRC5. Často je u již zavedené zkratky v závorce opět uváděn celý název (APC, CTL).

Endokrinní/parakrinní/autokrinní, nikoliv endokrynní/prakrynní/autokrynní.
Agens, nikoliv agents.

Na stranách 22 a 23 je nesmyslně rozdělen popis funkcí B-lymfocytů (humorální aktivita B-lymfocytů je uvedena v kapitole „Efektorové T buňky“)

V textu se nachází rovněž řada pojmů bez předchozího či následného vysvětlení. Například na str. 7 se autorka zmíní o „molekulárních znacích nádorů“, ale vůbec tento pojem dále nespécifikuje. Na stejné stránce není vůbec vysvětlen princip radioterapie. Na str. 34 autorka zmiňuje o složení Zymosanu A, ovšem neuvede jej.

Některá slovní spojení jsou dosti „kotrbatá“. Například: str. 6 „většina pankreatického adenokarcinomu se vyskytuje v hlavně pankreatu“; str. 22 „...protilátkové molekuly, které jsou kódovány těžkými a lehkými řetězci...“; str. 52 „Nízkomolekulární látky jsou již nějakou dobu vytvářené malé molekuly, ...“

2) Odbornost práce:

V práci se vyskytuje několik zavádějících tvrzení. Například počet tříd interferonů (str. 18-19) či že survivin je 4. nejrozšířenějším antigenem na povrchu buněk (v review Garg et al. 2016 je survivin uveden pouze jako 4. nejvíce exprimovaný gen identifikovaný na základě transkriptomové analýzy). Na str. 11 „PRRs jsou proteiny kódované v zárodečné linii“

Na studentku mám několik otázek:

- 1) Jak je možné, že isoforma survivinu 3B, která má 5 exonů, je kratší (120 AK) než wt isoforma skládající se ze 4 exonů (142 AK)?
- 2) Jedním ze zmiňovaných mechanismů vyvolání imunitní odpovědi vůči survivinu je stimulace T-lymfocytů dendritickými buňkami prezentujícími fragmenty survivinu. Jak ovšem budou rakovinné buňky rozpoznávány, když survivin je lokalizován uvnitř buňky?
- 3) Mohla by autorka více popsat úlohu LNA nukleotidů v případě použití antisense-oligonukleotidů? Je si opravdu jistá, že přítomnost LNA zajišťuje stabilitu nukleáz?
- 4) Jaký design pokusu by autorka navrhla pro ověření své teorie? Na základě všech uvedených vlastností a funkcí survivinu, který postup pro survivin-cílenou terapii by upřednostnila a proč?

I přes výše uvedené připomínky je práce Anny Venhauerové na velice dobré úrovni – jedná se o komplexní a přehledný rozbor problematiky imunoterapie zahrnující rovněž i zajímavé a literaturou podložené návrhy pro experimentální část. Dle mého názoru práce splňuje požadavky kladené na bakalářskou rešeršní práci, a proto ji doporučuji k obhajobě.

V Českých Budějovicích, 15.5. 2018

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'selinger'.

Mgr. Martin Selinger