

Posudek na bakalářskou práci	
<input type="checkbox"/> oponentský posudek	Jméno posuzovatele: MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D. Datum: 1. července 2020
Autor: Aneta Pastyříková	
Název práce: Současné možnosti léčby střevní a mimostřevní amébozy	
<input type="checkbox"/> Práce je literární rešerší ve smyslu zveřejněných požadavků (pravidel).	
Cíle práce (předmět rešerše, pracovní hypotéza...)	
Cílem bakalářské práce je shrnutí historie, současných možností a nových potenciálních cílů léčby asymptomatické a symptomatické střevní i mimostřevní amébozy.	
Struktura (členění) práce:	
Práce má standardní členění na abstrakt a klíčová slova v českém i anglickém jazyce, seznam použitých zkratk, obsah a vlastní práci. Ta je rozdělena na úvod, literární rešerši, která obsahuje tři části: charakteristiku původce (kap. 2), klinický obraz a diagnostiku (kap. 3), terapii (kap. 4). Následuje závěr, literární zdroje a zdroje obrázků, použitých v bakalářské práci.	
Jsou použité literární zdroje dostatečné a jsou v práci správně citovány?	
Seznam použité literatury je obsáhlý (178 citací), práce jsou formálně správně citovány.	
Použil(a) autor(ka) v rešerši relevantní údaje z literárních zdrojů?	
Použité literární zdroje jsou relevantní ke zpracovávanému tématu. V převážné většině jsou citovány primární práce, a to starší původní práce v kapitole historického přehledu, i aktuální práce z posledních let. Důležité informace v práci jsou podloženy správnými citacemi.	
Pokud práce obsahuje (nadstandardně) i vlastní výsledky, jsou tyto výsledky adekvátním způsobem získány, zhodnoceny a diskutovány?	
Práce neobsahuje vlastní výsledky.	
Formální úroveň práce (obrazová dokumentace, grafika, text, jazyková úroveň):	
Formální úroveň práce je vcelkem dobrá, práce splňuje stanovený rozsah stran pro bakalářskou práci (24 stran textu plus citace). Práce je přehledně strukturována. Jazykově je práce spíše průměrná, obsahuje některé gramatické neobratnosti a faktické nepřesnosti, z nichž nejzávažnější jsou uvedeny níže.	
Ani obrázky, především mikrofotografie parazita, které by bylo možno originálně vyhotovit na pracovišti školitelky, nejsou vlastní a jsou převzaty z cizích zdrojů, především cizích publikací a internetu.	
Konkrétně u obrázků č. 1 a 2 chybí v levé části měřítko velikosti, je stejné jako v pravé části?	
Obrázek č. 3 je nevýrazný, popisky jsou malé.	

Některé konkrétní gramatické chyby:

Úvod (str. 1):

Onemocnění **způsobená** patogenními prvky..

Infekci **mohou**, ale ..

..Herbinger et al., 2011). Lidé .. /chybí tečka za větou/

Str. 19:

..rychlejší klinickou a **symptomatickou** odezvou..- asi nelze v tomto spojení použít, znamená příznaky, je tedy s klinický synonymem

Str. 20:

..urychluje vymizení **?bolesti** u pacientů.. - chybí sloveso

Faktické připomínky:

Úvod str. 1, druhý odstavec:

Infekce *E. histolytica* má kosmopolitní rozšíření, není rizikem pouze pro cestovatele do tropů, v této souvislosti by bylo lépe i použít termín **hyperendemické** oblasti (Subsaharní Afrika, Indie, j.v. Asie, J. Amerika).

Infekce *Blastocystis hominis* je běžná i v **mírném pásmu**, původce nepovažujeme za patogenního.

Str. 2:

Informace **o patogenitě *E. dispar*** je velmi sporná. V klinické praxi se tyto infekce **neléčí**.

V oblastech s nízkým hygienickým standardem je častý i přímý kontaminativní přenos, např. **nemytýma rukama, šíření cyst pasivně hmyzem**, ..naopak sexuální přenos je vzácný /podobně uvedeno nahoře na str. 5/.

2. Charakteristika původce amébozy

Str. 3:

Stavba buňky trofozoitu...obsahuje organely a pohlcené **erythrocyty**... /platí pouze pro **formu magna**, jak je správně uvedeno na konci stránky 3/.

Str. 4:

..pro **druh *Entamoeba***. – jedná se o **rod**

Str. 5:

..produkce cysteinových proteáz zodpovědných za destrukci vaziva .. – důležitá je i role **hyaluronidázy**

..invazi trofozoitů..podporují kolitidu. – asi mělo být: ..invazi trofozoitů.. podporují **a podílí se na vzniku kolitidy**.

Str. 6:

..prozánětlivé **interleukiny** (IL) IL-8, INF-gama a TNF-alfa. – jedná se o **cytokiny**.

Str. 7: ..která poškozují **povrch jater**. ..až do jaterního parenchymu, - jednalo se o intraperitoneální inokulaci křečků, proto povrch jater, přirozená infekce postupuje portálním oběhem, zánět a abscesy se od počátku tvoří v jaterním parenchymu.

3. Klinický obraz a diagnostika

Str. 7: Symptomatická střevní nákaza probíhá jako **amébová dyzenterie či kolitida**. –

amébová dyzenterie představuje klinické projevy (průjem s krví a hlenem, křeče v břiše a tenezmy), kolitida histopatologický obraz (vředy ve stěně tlustého střeva) střevní amébozy. Jedná se tedy spíše o synonyma, ne o různou tíži onemocnění.

K sérologické diagnostice se používají i další metody kromě **ELISA** /např. IHA, NIF/.

4. Terapie

Str. 9:

..v řádu několika **dní** a následně **několikatýdenní** podání lumenálního amébocidu.. – léčba tkáňovými i lumenálními amébocidy trvá obvykle 7 – 10 dnů, jak je správně uvedeno v tabulce 4 na str. 23.

Str. 14:

Diloxanid furoát je **dostupný** pouze na žádost **v Centru ..v USA není dostupný..** - V USA je diloxanid furoát právě dostupný pouze prostřednictvím CDC.

..při **symptomatické nedyzenterické** střevní améboze.. – tato jednotka je sporná, často mají pacienti velmi lehké potíže, např. pouze tenezmy bez průjmu, ale po kolonoskopii a biopsii je přítomen morfologický i histologický korelát mírné kolitidy.

Str. 17:

Metronidazol **není doporučen** v těhotenství kvůli..

Podle SPC je Metronidazol (Kategorie B) kontraindikován v 1. trimestru těhotenství u trichomonózy, v 2. a 3. trimestru jej lze použít. U amébozy je to možné i v prvním trimestru, především jestli je průběh onemocnění tak závažný, že riziko komplikací a úmrtí je větší než riziko potenciální teratogenity, zvl. není-li k dispozici jiný účinný, bezpečný lék.

Str. 18:

Tinidazol, podobně jako Metronidazol je dostupný pro p.o. i i.v. podání. (Jak je správně uvedeno na straně 19 dole).

Str. 19:

Správně:..tinidazolu by kojení mělo být započato 3 dny **po ukončení podávání** léku.. – formulace, chybí slova

..podává lumenální lék, paromomycin nebo jodochinol, .. – **chybí diloxanid furoát**

Str. 20:

..chirurgické léčby **formou /gramatická chyba/ perkutánní aspirace obsahu abscesu jehlou..** – v současné době se používá drenáž tzv. „**pigtail**“ **drénem**, který je zaveden asi 1 týden

Str. 20:

Nitazoxanid: Mechanismus působení je **založen na inhibici PFOR**, .. – nesprávná formulace i věcný obsah; nitazoxanid je účinný i na aerobní organizmy bez PFOR, takže existují i jiné mechanismy aktivace jinými reduktázami, které nepůsobí prostřednictvím ferredoxinů s nízkým redoxním potenciálem.

Splnění cílů práce a celkové hodnocení:

Předložená práce si dává za cíl shrnout historii i současné možnosti léčby amébozy.

Připojena je kapitola o potenciálních terapeutických cílech i některých nových preparátech, které se k léčbě amébozy testují.

Úvodní kapitoly seznamují se základními biologickými vlastnostmi parazita a

klinickým průběhem onemocnění. Tyto kapitoly jsou stručně a poměrně výstižně zpracovány. Jsou v nich spíše jen drobné formální a věcné nepřesnosti. Autorka v nich ale nezdůraznila (podobně, jako je to ve většině souhrnných sdělení, která jsou o améboze publikována), že infekce *E. histolytica* má kosmopolitní charakter, výrazně se liší četnost infekcí v závislosti na hygienickém standardu v různých oblastech. Informace o patogenitě *E. dispar* je velmi sporná. V klinické praxi se *E. dispar* považuje za nepatogenní, pokusy „in vivo“ na křečcích nemusí odrážet chování tohoto parazita u člověka. V diagnostice jaterních amébových abscesů mi chybí zdůraznění, že pro průkaz amébové etiologie je velmi užitečné a citlivé PCR vyšetření obsahu abscesu (abscesy se v klinické praxi většinou punktuji bez vyšetření specifických amébových protilátek).

V části o terapii amébozy je pěkně zpracován historický přehled, který se v přehledné formě v publikacích často nevyskytuje. I kapitoly 4.2 a 4.3 o současné léčbě amébozy jsou, i vzhledem k náročnosti tématu, věcně a správně vypracovány. Z významnějších výtek mi chybí uvedení tetracyklinových antibiotik (včetně u nás registrovaného doxycyklinu), které se využívají v léčbě střevní i mimostřevní amébozy. Závěrečná stať (4.4) je také přehledně zpracována a uvádí všechny důležité méně často používané léky nebo potenciální preparáty a terapeutické cíle, které jsou v současnosti zkoumány. O mechanismu účinku nitazoxanidu lze pouze spekulovat, protože přesně znám není.

Vzhledem k náročnosti tématu, který studentka bez medicinského základu zvolila, lze ocenit kvalitu a šíři zpracování především hlavní kapitoly 4 (Terapie). Cíle práce byly dostatečně splněny. Vzhledem k výše uvedeným nedostatům a za podmínky úspěšné obhajoby práce navrhuji přijetí práce s hodnocením velmi dobře.

Otázky a připomínky oponenta:

a) Str. 12: Autorka uvádí: Proto se volí monoterapie Metronidazolem nebo kombinace s dalšími léky.

Otázka: S jakými léky se může Metronidazol kombinovat k eliminaci nosičství cyst, když nesou lumenální amébocida dostupná?

b) Str. 12: Autorka uvádí: Paromomycin patří mezi inhibitory syntézy proteinů, avšak přesný mechanismus v buňkách *E. histolytica* není dosud známý.

Otázka: Jaké mechanismy účinku na *E. histolytica* mohou antibiotika jako paromomycin, popř. tetracyklin a doxycyklin mohou mít? Jsou pro nějaké experimentální doklady?

c) Str. 16: Autorka uvádí: Ačkoliv mnoho infekcí způsobených *E. histolytica* je spojováno se současnou nákazou virem HIV, tato koinfekce nezvyšuje vznik nežádoucích účinků reakcí na metronidazol.

Otázka: Proč je u pacientů s HIV infekce amébozou častější? Je u pacientů s HIV nebo AIDS závažnější průběh amébozy?

d) Str. 17: Autorka uvádí: U anaerobních organismů je jedním z mechanismů rezistence snížená aktivita PFOR. ...

Jedná se o anaerobní rezistenci u trichomonád, která je uměle navozená, ne přirozená, přirozená aerobní rezistence u trichomonád má jiné mechanismy.

Otázka: Jaký mechanismus účinku metronidazolu se předpokládá i trichomonád a giardií a jak se liší od toho, který uvádí autorka pro *E. histolytica*, tedy reakci s thioredoxinem?

Jednoznačný návrh hodnocení školitele nebo oponenta (známka bude součástí zveřejněných informací)

velmi dobře

Podpis školitele/opponenta:

Instrukce pro vyplnění:

- Prosíme oponenty i školitele o co nejstručnější a nejvýstižnější komentáře k jednotlivým bodům, tučně nadepsané rubriky jsou povinnou součástí posudku.
- Při posuzování je nutno zohlednit požadavky stanovené pro vypracování bakalářských prací – viz odkaz: <https://www.natur.cuni.cz/biologie/studium/2018-pravidla.pdf>, zejména části „Pojetí a rozsah“ a „Oponentské řízení“.
- **Posudek** se odevzdává (zasílá) ve formátu MS WORD v elektronické podobě **do 4.7. 2020** na e-mail kulikova@natur.cuni.cz (pro účely zveřejnění ve studentském informačním systému), a dále podepsaný v 1 výtisku (jako součást protokolu o obhajobě) nejpozději **v den obhajoby 8.7.2020** osobně, anebo do téhož data na adresu: RNDr. Helena Kulíková, Katedra parazitologie PřF UK, Viničná 7, 128 44 Praha 2