

Oponentský posudek na diplomovou práci

Jméno oponenta: doc. RNDr. Jan Brábek, PhD.

Datum: 3. 5. 2021

Autor: Bc. Marta Šlaufová

Název práce: **Vzájemné interakce mezi nádorovým mikroprostředím a kalikreinovými proteázami v myším modelu karcinomu mléčné žlázy**

Cílem hodnocené práce bylo studovat roli kalikreinových proteáz při vzniku a rozvoji karcinomu prsu.

Práce je přehledně členěna na předepsané části. Po abstraktech v anglickém a českém jazyce, seznamu zkratk a stručném úvodu do problematiky následuje literární přehled. V literárním přehledu autorka čtenáře úvodem seznamuje s karcinomem prsu a experimentálními modely studia tohoto onemocnění. Následuje kapitola o nádorovém mikroprostředí. Čtvrtá kapitola se podrobně zabývá kalikreinovými proteázami a následující kapitola vztahem těchto proteáz k nádorovému mikroprostředí a imunitnímu systému. Závěr literárního přehledu je věnován terapeutickým přístupům u karcinomu prsu. Přehled je čtivý a je z něj patrné, že se autorka důkladně seznámila s relevantní literaturou ke všem kapitolám.

V kapitole Materiál a metody jsou na 15 stranách přehledně popsány používané metody způsobem, umožňujícím použít metodickou část uvedené diplomové práce jako manuál pro provádění většiny uvedených experimentů. Kapitola Výsledky začíná testováním vhodnosti linie karcinomu prsu E0771 pro experimenty s ortotopickými alografty v myším modelu C57Bl/6. Následuje evaluace fluorescenčních a luminiscenčních markerů pro in vivo zobrazování v uvedeném modelu karcinomu prsu. Další kapitoly se věnují růstu fluorescenčně značené linie karcinomu prsu E0771 v myším modelu C57Bl/6 s deficiencí pro různé kalikreinové proteázy a analýzou vzorků ze vzniklých nádorů. Závěrečná část výsledků je věnována popisu přípravy linií karcinomu prsu E0771, postrádajících expresi jednotlivých kalikreinových proteáz i dalších cílových genů. Diskuse výsledků je zdařilá, svědčí o schopnosti autorky kriticky hodnotit nejen výsledky svých experimentů, ale i současné poznatky ve své oblasti výzkumu. Závěry přehledně shrnují výsledky práce.

Autorka využila technologie CRISPR-Cas ke genetické editaci myší buněčné linie karcinomu prsu E0771. Geneticky modifikované linie E0771 použila ke studiu vzájemných interakcí mezi nádorovým mikroprostředím a kalikreinovými

proteázami (KLK5, KLK7, KLK14) v myším C57Bl/6 modelu karcinomu mléčné žlázy. Diplomová práce přináší výsledky analýzy “in vivo” experimentů využívajících vytvořené geneticky modifikované buněčné linie v kombinaci se zavedenými myšími modely nesoucími mutace v genech pro zmíněné kalikreinové proteázy. Z předběžných výsledků autorky a spolupracovníků vyplývá, že zmíněné kalikreinové proteázy ovlivňují vývoj karcinomu prsu v použitém myším modelu. Výsledky rovněž naznačují možnou funkci těchto proteáz skrz aktivaci interleukinu 1 β .

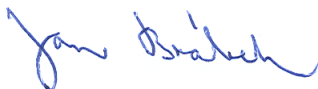
Ve své práci autorka využila velké množství metod molekulární a buněčné biologie i metod práce s modelovými organismy. Prokázala schopnost provádět komplexní experimenty, kriticky je hodnotit a výsledky uvádět do širších souvislostí. **Práce podle mě jednoznačně splňuje požadavky na diplomovou práci a navrhuji její přijetí.**

Práce je psána výbornou angličtinou, po formální stránce ji považuji za velmi zdařilou a nemám k ní žádné formální připomínky.

Mám následující otázky:

Mohla by autorka shrnout možné mechanismy, prostřednictvím kterých může na základě současných poznatků deficience jednotlivých kalikreinů KLK5, KLK7 a KLK14 přispívat k růstu nádorů?

Je plánováno studium vlivu deficience zmíněných kalikreinů na metastazování?



Podpis oponenta:

Jan Brábek