

Téma diplomové práce	Farmakologický přístup k výsledkům vyšetření estrogenových a progesteronových receptorů v nádorech prsu
Jméno studenta, studentky	Vlasta Bařinková
Jméno oponenta	Martin Bunčec

II. Posudek oponenta

Předložená diplomová práce pojednává podle názvu o významu vyšetření estrogenových a progesteronových receptorů (ER a PR) pro další farmakologický postup. Podle obsahu pojednává především o různých možnostech genové terapie s přihlédnutím k využití při léčbě nádorů prsu. Jedná se o práci rešeršní.

Práce je psána konzistentním stylem a je zřejmé, že diplomantka prostudovala uvedenou literaturu. Práce je velmi rozsáhlá a zařazení genové terapie do kompilace je podle mne nešťastné. Kapitoly týkající se ER a PR a důležitosti vyšetření jejich obsahu při nádorech prsu včetně vlivu výsledku vyšetření na samotnou léčbu a zejména na léčebný výsledek jsou velmi přehledné. Naopak kapitoly týkající se genové terapie mnohdy nejsou zcela zasazeny do kontextu. Samotná genová terapie nádorových onemocnění by mohla být námětem pro samostatnou kompilační práci a diplomantka se podle mého názoru poněkud nešťastně pustila do výkladu obecných postupů genové terapie. Bohužel musím konstatovat, že mnoho pojmů molekulárně-genetických je použito nejasně a někdy nesprávně. Například:

- jako vektor se označuje jak plazmid tak virus nesoucí transgen
 - kap. 4.3.2.2. nevím co je míněno „metodikou léčby delecí“, resp. co je míněno delecemi
 - transfekce je obecně přenos genetického materiálu do eukaryontních buněk a nikoliv „fagocytóza volné DNA = genů“ (kap. 4.3.2.3)
 - myslím, že je nešťastné používání termínu „transplantace genu“ současně s onemocněními při kterých se např. využívá transplantace kostní dřeně
 - endonukleázy neštěpí po „linii štěpení“ (jako na obrázku), ale hydrolyzují fosfodiesterovou vazbu ve stejném místě na obou vláknech palindromní sekvence DNA
 - kosmidy nejsou schopny přenášet větší sekvence než samotný fág (kap. 4.3.2.6)
 - retroviry, pokud je mi známo, nemají známé sekvence do kterých inkorporují svou provirovou DNA
 - bcl-2 antisense gen není genem, ale antisense oligonukleotidem, který Basma et al. použili pro snížení exprese genu bcl-2
 - rAAV není rekombinantním adenovirem nýbrž rek. adeno-asociovaným virem, což je podstatný rozdíl zejména při použití v genové terapii
 - u tetracyklinového systému indukce exprese (Tet-on) tetracyklin „nepotencuje“ účinek gancikloviru, ale zvýší (resp. spustí) expresi transgenu (thymidinkinázy)
- a další.

Vzhledem k více klinickému zaměření práce bych očekával kritičtější zhodnocení rizik plynoucích z genové terapie jako např. imunogenita některých virových vektorů (Alexander, I. E., S. C. Cunningham, et al. (2008). "Potential of AAV vectors in the treatment of metabolic disease." *Gene Therapy* **15**(11): 831-839.) nebo inserční mutagenese retrovirů/lentivirů s potenciálem indukce nádorového bujení (S. Hacein-Bey-Abina et al., "LMO2-associated clonal T-cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1," *Science*, 302:415-419, October 17, 2003.). Současně bych očekával větší zaměření na moderní klasickou farmakologickou léčbu jako jsou např. kinázové inhibitory (Burris H (2004). "Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib." *Oncologist* 9 Suppl 3: 10–5.).

Celkově diplomantka prokázala svou schopnost práce s literaturou a předložení získaných informací do víceméně konzistentního textu ačkoliv je bohužel zřejmá nejistota v pochopení některých základních pojmů a principů molekulární genetiky.

Navrhovaná klasifikace **dobře**

V Hradci Králové dne 30.5.2008

Podpis oponenta diplomové práce