

**Posudek na bakalářskou práci**

- školitelský posudek  
 oponentský posudek

**Jméno posuzovatele: Jan Černý****Datum: 4. 9. 2016****Autor: Ján Kuzmík****Název práce: Povrchová exprese CD47 na nádorových kmenových buňkách jako cíl protinádorové léčby**

- Práce je literární rešerší ve smyslu zveřejněných požadavků (pravidel).  
 Práce obsahuje navíc i vlastní výsledky.

**Cíle práce (předmět rešerše, pracovní hypotéza...)**

Předmětem rešerše je tematizace molekuly CD47 jako vhodného cíle protinádorové léčby. Součástí práce je dále cca třístránková praktická pasáž zaměřená na bioinformatickými prostředky generovaná data srovnávající povrchovou expresi CD47 na nádorových a kontrolních buněčných populacích.

**Struktura (členění) práce:**

Práce je členěna standardně, obsahuje všechny požadované části. Samotná rešerše je vhodně členěna do několika kapitol a subkapitol. Vlastní bioinformatická studie není vyčleněna samostatně, ale je diskutována v kontextu povrchové exprese CD47.

**Jsou použité literární zdroje dostatečné a jsou v práci správně citovány? Použil(a) autor(ka)**

**v rešerši relevantní údaje z literárních zdrojů?** Autor použil dostatečné množství relevantních literárních zdrojů. Citace jsou v pořádku. Vzhledem k sevřenosti tématu jsou v řadě situací literární zdroje kvantitativně vytěženy. Je zřejmé, že autor citované práce skutečně četl, neboť je opakovaně hodnotí způsobem, který vyžaduje jejich kritickou analýzu.

**Pokud práce obsahuje (nadstandardně) i vlastní výsledky, jsou tyto výsledky adekvátním způsobem získány, zhodnoceny a diskutovány?**

Vlastní výsledky JSOU součástí práce. Jedná se o bioinformatickou analýzu, která tvoří minoritní část práce, přestože si dokážu představit, že mohla být poměrně časově náročná. Autor se racionálně a kriticky staví ke svým závěrům, s vědomím metodických omezení své studie.

**Formální úroveň práce (obrazová dokumentace, grafika, text, jazyková úroveň):**

Text je napsán slovensky, tudíž nejsem schopen posoudit stylistickou kvalitu oponovaného textu, co mohu posoudit, tak bez překlepů a formálních lapsů. Jediná formulace, kterou bych rád měl vysvětlenou je termín „signalizační osa“, nepoužívá se i ve slovenštině termín dráha, nebo jen signalizace? Jen v abstraktu je tento termín použi 6x. Práce obsahuje 6 obrázků vhodně dokumentujících její textový obsah, přičemž jeden z obrázků je výsledkem bioinformatické studie, ostatní obrázky jsou převzaty a vhodně upraveny z primárních zdrojů a přehledných článků. Popis obrázků je v pořádku. Možná se jedná o zvláštnost slovenštiny, ale v textu jsou obrázky zmiňované v první osobě – např.: „...struktúra je...znázornená na Obrázok 3“ (str. 10). Je to tak správně?

**Splnění cílů práce a celkové hodnocení:**

Práce jistě splnila cíle, které si autor kladl – vytvořit přehled současných znalostí o povrchové molekule CD47 jako takové i jako cíli protinádorové terapie a to s důrazem na příslušné molekulární a buněčně-biologické mechanismy. Téma práce je vhodné zvoleno, je dostatečně aktuální, zároveň sevřené natolik, že autor může opakovaně zacházet do detailů, kriticky hodnotit, porovnávat a přiklánět se k alternativním interpretacím. Takto zvolené téma pak omezeným množstvím relevantní literatury přímo nutí si příslušné články přečíst v plném rozsahu a zamyslet se nad jejich obsahem. Jak jsem již zmínil, nejsem schopen posoudit stylistickou kvalitu slovenského textu, k obsahu mám několik zvědavých dotazů. Na závěr bych chtěl zmínit, že práce dle mého názoru nejsilnější tehdy, když jde do největších detailů, analyzuje, srovnává a komentuje (např. kapitola 5).

**Celkové hodnocení předložené práce jako kvalitní a doporučuji k obhajobě.****Otázky a připomínky oponenta:**

1. Na straně 4 píšete, že CD47 má 4 až 36 aminokyselin dlouhý intracelulární C-konec. Čím je tato sekvenční heterogenita určena? Existují nějaké sestřihové varianty CD47? Jaký mají různé dlouhé intracelulární domény vliv na vazbu cytosolických molekul? Jsou tyto různé varianty CD47 tkáňově specifické? Na stejné straně zmiňujete, že funkce CD47 jako receptoru signalizujícího do nitra buňky přesahuje záběr vaší práce. Zde bych si dovolil nesouhlasit. Možná to neplatí pro CD47, ale signalizace může vést k internalizaci příslušných molekul, tedy i změně povrchové exprese, dále se v práci zabýváte molekulami vážícími se na CD47, kdy jejich efekt může mít v některých případech souvislost s příslušnou signalizací a jejími důsledky na buněčnou fyziologii.
2. Na str. 8 zmiňujete, že zvýšená míra exprese CD47 v nádorovém bujení byla naměřena pomocí kvantitativní průtokové cytometrie. Jedná se v tomto případě o nějakou kvantitativnější variantu této samy o sobě poměrně kvantitativní metody?
3. Rengenová difrakce ukazuje na vznik dimerů ektodomén CD47 během krystalizace rekombinantního proteinu. Píšete, že pro biologickou funkci tato dimerizace není relevantní. Jestli se nepletu, tak vazebný partner CD47, SIRP $\alpha$ , dimery vytváří, což by mohlo mít dramatický efekt na aviditu vzájemné interakce... Můžete diskutovat?
4. Na straně 12 píšete, že konečným efektem signalizační kaskády v makrofázích po ligaci SIRP $\alpha$  je defosforylace nesvalového myozinu NMM IIA. Jaká je zde molekulární kauzalita inhibice fagocytózy? Je blebistatin specifickým inhibítozem NMM IIA?
5. Z obr. 6 a textu na str. 17 se zdá, že fagocyty pohlcují celé nefragmentované nádorové buňky. Jedná se o typickou situaci?
6. Na straně 20 se věnujete klinickým testům. Pokud textu a tabulce dobře rozumím, ve všech případech klinických testů se jedná o pacienty, kteří neodpovídají na léčbu jinými prostředky, popř. s pokročilým nebo recidivujícím nádorovým onemocněním. Je při takovémto typu testu vůbec možné nalézt terapeutický přístup první volby? Nehrozí nebezpečí vyřazení protinádorové terapie cílící na CD47/SIRP $\alpha$  jako použitelného přístupu z důvodu výběru testovaného vzorku pacientů?

**Návrh hodnocení školitele nebo oponenta (bude zveřejněn)**

- výborně  velmi dobře  dobře  nevyhověl(a)

Podpis školitele/opponenta: