

## Oponentský posudek na diplomovou práci Jakuba Tomaly „BCL1 leukémie jako experimentální model *in vivo*“

Předložená diplomová práce se zabývá aktuální problematikou vývoje protinádorových léčiv na základě současných poznatků imunofarmakologie.

Vychází z dlouholetého výzkumu laboratoře nádorové (dříve humorální) imunity MBÚ AVČR, která se společně s Ústavem makromolekulární chemie zabývá vývojem směřovaných protinádorových léčiv, které jsou již zčásti v preklinických zkouškách.

Jakub Tomala se ve své práci zaměřil na studium hvězdicových doxorubicinových konjugátů směřovaných dvěma typy specifických protilátek proti IgM idiotypu a transferinovému receptoru leukemických buněk. Soustředil se zejména na morfologickou a fenotypovou charakterizaci experimentálního modelu BCL1 leukémie, průběh onemocnění u myši kmene Balb/c v konvenčních i bezmikrobních podmínkách a optimalizaci terapeutického zásahu. Podrobně je zpracovaná problematika osudu nádorově specifického idiotypu IgM jakož i dynamika jeho odbourávání spontánně a po podání monoklonálních protilátek.

Literární přehled zpracovaný na 16 stranách podrobně popisuje v současnosti používané chemoterapeutika, cytostatika, nosičové systémy a směrovací struktury pro cílenou terapii nádorů. Bylo by vhodné zde věnovat alespoň několik stránek faktům o nádorové progresi, charakteristice BCL1 a obecně B buněčných leukémií (exprese membránových a produkovaných Ig), které jsou popisovány až v experimentální části. Rovněž by nebylo na škodu uvedení čtenáře do základních imunitních mechanismů, jež jsou při použití Ig cílených léčiv dost podstatné.

Materiál a metody jsou zpracovány přehledně včetně obrazové dokumentace a schémat pokusů (21 stran). Ukazuje na značnou šíři metodických přístupů, které Jakub Tomala v průběhu vypracování své diplomové práce úspěšně zvládl, počínaje *in vivo* pokusy na myších, histologickými, imunologickými a biochemickými technikami konče.

Experimentální část na 16 stranách shrnuje dosažené výsledky charakterizující klinické znaky průběhu BCL1 leukémie na myším modelu a předběžné terapeutické výsledky s komplexními léčivy směřovanými specifickými protilátkami. prezentované výsledky naznačují pozitivní účinek Ig směřovaných konjugátů, které otvírá široké pole pro další výzkum optimalizace léčebného postupu k zamezení, případně minimalizaci vedlejších účinků jako je akutní reakce organismu na cizorodé proteiny.

Diskuze je napsaná velice kvalitně a mnoho faktů, které chybí v jiných částech diplomové práce jsou zde popsány přehledně s odkazy na literární údaje a vysvětluje mnohé otázky, které se nabízejí při čtení výsledků. Citovaná literatura čítá 208 odkazů co je s ohledem na rozsah práce spíše nadprůměrné.

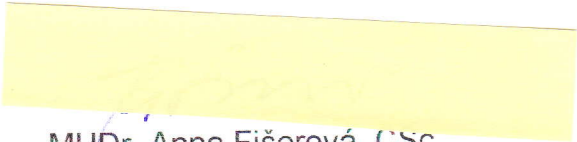
Jakub Tomala v průběhu řešení své diplomové práce dosáhl cenných výsledků a prokázal, i přes drobné formální nedostatky v textu, schopnost samostatné experimentální práce, vyhodnocení výsledků, stejně jako zpracování literárních údajů.

Diplomovou práci Jakuba Tomaly považuji za výbornou a doporučuji její přijetí k obhajobě.

Po přečtení práce se naskýtá několik otázek, které bych chtěla autorovi položit.

1. Jaký je rozdíl mezi reakcí organismu na podání volné a v konjugátu vázané protilátky B1 (anti-IgM idiotypu BCL1 leukémie)?
2. Sledovali jste, nebo plánujete sledovat také vazbu směrovaných hvězdicových konjugátů na lymfocyty, nedochází k interakci protilátky s Fc receptory?
3. Jak reaguje imunitní systém, zejména buňky přirozené imunity (monocyty, makrofágy, APC, NK buňky) na tak masivní rozpad nádorové tkáně, uvolnění značného množství rozpadlých buněk a zbytků léčiva, které musí být z organismu odstraněny?
4. Je vazba léčiva s monoklonálními protilátkami terapeuticky perspektivnější než původní kopolymery nebo liposomy?

V Praze, dne 1. června, 2006



MUDr. Anna Fišerová, CSc.  
Mikrobiologický ústav AV ČR