

## Posudek na bakalářskou práci

- školitelský posudek  
 oponentský posudek

**Jméno posuzovatele:**

**Mgr. Marie Hynková**

**Datum:** **27.5.2024**

**Autor:** **Natálie Klímová**

**Název práce:**

**Vliv chemoterapie na mužskou plodnost**

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

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

Cílem bakalářské práce bylo shrnutí dosavadních poznatků o vlivu chemoterapie na mužskou plodnost včetně výčtu různých druhů cytostatik a mechanismu jejich účinku na reprodukci a souhrn způsobů ochrany mužské plodnosti v průběhu léčby.

**Struktura (členění) práce:**

Bakalářská práce je členěna dle zvyklostí. Součástí práce je český a anglický abstrakt a seznam zkratk. Po úvodu následují tři kapitoly, které čtenáře seznamují se spermatogenezí, dále se vznikem nádorů a jejich možnou chemoterapeutickou léčbou. Poslední kapitola je pak věnována možnostem ochrany mužské plodnosti během chemoterapeutické léčby. Práce je zakončena závěrem a přehledem citované literatury.

**Jsou použité literární zdroje dostatečné a jsou v práci správně citovány?**

Text odkazuje na 135 citací včetně recentních prací, 22 publikací bylo vydáno před r. 2000. Text také obsahuje 3 citace obrázků. Sekundární zdroje nejsou označeny v seznamu literatury, což považuji za chybu. Důležité je zmínit, že 44 % citací uvedených v seznamu literatury jsou review.

Po formální stránce jsou použité zdroje citovány správně, v několika případech však není dodrženo chronologické řazení vícenásobných citací např. str. 13 (Nijs et al. 2011; Gorczyca et al. 1993; Gosalvez et al. 2017).

**Použil(a) autor(ka) v rešerši relevantní údaje z literárních zdrojů?**

Autorka práce používá převážně relevantní literaturu, kterou však v mnoha případech interpretuje nevhodně. V jednom případě je dokonce autorčino tvrzení zcela opačné, než je uvedeno v původním článku (viz. připomínky).

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

Bakalářská práce neobsahuje vlastní výsledky.

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

Formální úroveň bakalářské práce je dostatečná. Některé formulace jsou dle mého názoru nestandardní. Např. str. 9 „což umožní některým rakovinným buňkám přežít **se zbytkovou funkcí**, dokud se ony nebo **jejich potomci** nepřizpůsobí selekčnímu tlaku vyvolaném aplikovanou terapií.“, str. 12 „To je případ etoposidu, inhibitoru topoizomerázy II., který zabraňuje **znovuspojení dvouřetězců** DNA po replikaci, což vede k **chromozomové fragmentaci**.“, str. 17 „Spermie jsou umístěny **vedle vajíčka** a oplodnění proběhne přirozeně“.

Seznam zkratk postrádá jednotný formát. V seznamu je u některých zkratk uveden anglický ekvivalent, zatímco u jiných chybí (např. LH – Luteinizační hormon). Zkratka IVF je místo českého ekvivalentu vysvětlena (viz. IVF – In vitro fertilisation, způsob



mimotělního oplodnění). Dále *In vitro* fertilisation a Fluorescenční *in situ* hybridizace není psáno kurzívou. Stejně také na str. 19 (*in vivo* a *in vitro* stimulace). Zkratka ROS je zavedena až u druhé zmínky daného termínu na str. 10, ačkoli se vyskytuje už na str. 4. To je ale způsobeno chybným překladem viz. str. 4 „Některé látky zvyšují hladinu reaktivních kyslíkových druhů v buňce, což vede k oxidačním poškozením DNA.“ Zkratky ABV, ABVD, BEP, CHOP, MOPP nebyly v textu zavedeny vůbec. Také překlad zkratky FSH jako „Folikuly stimulační hormon“ je dle mého názoru nepřesný.

Práce obsahuje 3 obrázky, které jsou číslovány a jejich zdroje jsou citovány.

Jazyková úroveň je vyhovující. Čtivost textu je však zhoršena relativně častými nestandardními formulacemi. Číslování práce začíná na stránce „Seznam použitých zkratek“ ačkoli by měla být číslována až od kapitoly „Úvod“.

### Splnění cílů práce a celkové hodnocení:

Autorka splnila cíle kladené na bakalářskou práci. Práci i přes mnohé nedostatky doporučuji k obhajobě.

### Otázky a připomínky oponenta:

#### Připomínky

#### 1) Některé ze zdrojů jsou dle mého názoru interpretovány nepřesně

str. 7: „Molekulární podstatou nádorového vzniku je mutace buněčné DNA, která následně vede k nekontrolované expresi onkogenů **a tumor supresorových genů** (Burkhart a Sage 2008), ...“. Publikace se věnuje *Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene*. V článku je uvedeno, že retinoblastomový protein je přímo nebo nepřímo inaktivován u téměř všech lidských rakovin. Na druhou stranu však může v některých kontextech být jeho přítomnost v časnějších stádiích prospěšná pro progresi nádoru, z čehož zřejmě vyplývá autorčina citace. Dle mého názoru však nelze na základě publikace věnující se pouze retinoblastomovému genu generalizovat tuto informaci na všechny tumor supresorové geny. Pro toto tvrzení by bylo adekvátní přiložit další publikaci zabývající se přímo touto problematikou.

str. 12: „Jak už bylo uvedeno, na cytogenotoxický účinek chemoterapeutik (tj. oxidační stres, poškození DNA, apoptózu) jsou citlivé především spermatogonie a spermatocyty.“ V článku je uvedeno, že pozdější stádia spermatogeneze (spermatocyty a dále) jsou k účinkům chemoterapie relativně necitlivá.

str. 16: „Studie uvádí, že **52 % mužů s rakovinou varlat a 40 % mužů s jinými rakovinami** mělo v době diagnózy snížený celkový počet spermií. Klíčové je tedy analyzovat a definovat plodnost pacientů před léčbou (Chapman et al. 1979).“ Publikace však zkoumala 74 mužských pacientů, kteří byli léčeni pouze pro pokročilý Hodgkinův lymfom.

#### 2) V některých citacích autorka práce uvádí informace, které se v citovaných článcích nenachází.

Např. publikaci DREWINKO, B., M. PATCHEN, L. Y. YANG a B. BARLOGIE, 1981. *Differential killing efficacy of twenty antitumor drugs on proliferating and on proliferating human tumor cells. Cancer Research. 41(6), 2328–2333. ISSN 0008-5472* autorka v práci cituje celkem dvakrát – na str. 3: „Ačkoli chemoterapeutická léčba může ovlivnit různé fáze spermatogeneze, největší dopad má obvykle právě na spermatogonie a spermatocyty, které jsou aktivně se dělícími buňkami (Drewinko et al. 1981).“ a na str. 5: „Právě specifika DNA spermií, jako je rychlá reprodukce a haploidní povaha, znamenají, že jsou zvláště citlivé na účinky chemoterapie (Drewinko et al. 1981)“. Původní článek se zabývá významem kinetiky buněčné proliferace při určování citlivosti na protinádorovou terapii. O buňkách mužské spermatogeneze se však vůbec nezmiňuje.

str. 14: Dále to jsou proteiny rodiny SERPINA5, které inhibují vazbu a penetraci spermií (España et al. 2007). V publikaci se píše jen o inhibitoru akrozomální serinové



proteázy serpinu avšak proteiny rodiny SERPINA5 v práci zmiňovány nejsou.

**3) Některé údaje uváděné autorkou by bylo dle mého názoru dobré doplnit o informace z recentnější literatury**

str. 8: „Pokud by existence nádorových kmenových buněk byla potvrzena, mohly by se stát hlavním cílem protinádorové léčby, jelikož ostatní buňky mají omezenou proliferaci, tedy také omezenou životnost. Problém ovšem je neustálý vývoj CSCs, což znemožňuje jejich přesnou identifikaci a prevenci jejich vzniku (Kopper a Hajdú 2004).“ V současnosti je již známo, že se rakovinné kmenové buňky vyskytují u většiny nádorů. Pro velké množství druhů rakovin jsou již známé markery k identifikaci CSCs v nádorech a jsou známy možné terapeutické strategie pro cílení specificky na CSCs. Např. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35800881/>

**4) V jednom případě je tvrzení autorky zcela opačné, než je uvedeno v původním článku**

str. 12: „Dětství bylo považováno za klidové období vývoje varlat, které chrání varlata před nepříznivými účinky chemoterapie (van Casteren et al. 2009).“ Z článku však vyplývá, že těžké poškození varlat představuje riziko u značné podskupiny dětí, které přežily rakovinu. Chlapci, kteří dostávají gonadotoxickou léčbu před pubertou, nejsou chráněni před dysfunkcí varlat.

**5) Některé úseky práce jsou přeloženy a jen minimálně parafrázovány**

str. 10 (citováno z Tilsed et al. 2022; Allen et al. 2018), str. 11 (citováno z Gosalvez et al. 2017).

**Otázky**

- 1) Co přesně jste myslela termínem „středně pokročilé spermatogonie“ na straně 3?
- 2) Na str. 5 píšete, že jsou Sertoliho buňky nezbytné pro správný průběh spermatogeneze a že pokud dojde ke snížení produkce faktorů Sertoliho buňkami, je ovlivněn vývoj spermatogonií. Citujete zde kromě review také publikaci (Bar-Shira Maymon et al. 2004) ve které je však psáno, že Sertoliho buňky nepodporovaly spermatogenezi z jiného důvodu. Co je dle publikace dalším případem, kdy Sertoliho buňky nepodporují spermatogenezi?
- 3) Na str. 17 píšete, že metoda kryoprezervace testikulární tkáně, xenografitingu nebo izolace spermatogonií u chlapců, kteří podstoupí chemoterapeutickou léčbu ještě před pubertou, jsou považovány za experimentální a nebyly dosud testovány na lidech. Citujete zde publikaci z r. 2006. Jsou od této doby nějaké pokroky v možnostech řešení tohoto problému?
- 4) Vysvětlíte prosím, co znamená termín „zralá a nezralá varlata“ na straně 18?
- 5) Na str. 18 píšete „Stadium nemoci definuje výběr chemoterapie. Nejběžnější chemoterapie pro metastatické nádory ze zárodečných buněk jsou bleomycin, etoposid a cisplatina (Petersen et al. 1998).“ Používá se i nyní při léčbě metastatických nádorů ze zárodečných buněk stále stejná kombinace léčiv nebo je terapie již nastavena jinak?

**Návrh hodnocení školitele nebo oponenta**

výborně  velmi dobře  dobře  nevyhověl(a)

**Podpis školitele/opponenta:**

