

Název rigorózní práce **Precizace predikce léčebné odpovědi protinádorové imunoterapie**
Uchazeč **Mgr. Jana Novotná**
Oponent **doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.**

Posudek oponenta rigorózní práce

Předložená rigorózní práce čítá 68 stran, obsahuje celkem 21 obrázků a 91 citací. Jejím poměrně cílem bylo hodnocením klinických parametrů onkologicky nemocných pacientů se snahou nalézt biologické markery, které by mohly mít prediktivní význam v hodnocení terapeutické účinnosti látek pembrolizumabu a nivolumabu. Do vyhodnocení byla využita data od 70 pacientů léčených na Onkologické klinice VFN v Praze. U 12 pacientů byla navíc získána data z genomového sekvenování, která byla vyhodnocována dle počtu přítomných genových variant v kontextu s přínosností imunoterapie (hodnocené dle počtů absolvovaných terapeutických cyklů).

Práce je sepsána je relativně pečlivě, byť v některých částech, zejména v oblasti hodnocení mutační nálože a prediktivních markerů bych uvítala větší logickou a obsahovou provázanost mezi teoretickou částí, metodikou, výsledky a především diskuzí. V průběhu čtení jsem zaregistrovala poměrně velký počet překlepů (např. str. 12 "speficitu", str. 14 "patogem", str. 19 "kolegenni", str. 21 "intezitě", "dentrídických", str. 25 "nemolubuněšného", str. 36 "ananonymizace"...atd.). K práci mám několik formálních i obsahových připomínek a dotazů. Připomínky:

1) Reference na jednotlivé literární zdroje nejsou v textu používány správně. Důležité teze by měly být odzdrojovány bezprostředně v průběhu či na konci dané věty, ne až na konci odstavce. Takto chybně jsou uváděny reference nejen v teoretické části, ale i v diskuzi, kde je pak obtížné přiřadit určitému sdělení daný relevantní zdroj, což výrazně kvalitu diskuze snižuje. 2) Legendy obrázků ve výsledkové části by měly být delší přinášející jasný a jednoznačný popis daného grafu, tak, aby jej čtenář nemusel hledat v textu (např. u obr. 8 by bylo správnější uvést místo strohé legendy "věkové rozmezí" uvést "Počty pacientů zahrnutých do studie v rámci jednotlivých věkových rozmezí"). Analogicky pak i obr. 14-21, které by bylo vhodné opatřit srozumitelnější legendou, nejen strohými odkazy na "počet (jakých?) variant". 3) Obr. 6 je v podstatě tabulka a bylo by vhodnější ji tak i prezentovat (se srozumitelným nadpisem nad ní a legendou použitých zkratk pod ní). 4) Názvy genů se ve vědecké literatuře píší zpravidla kurzívou.

Dotazy:

1) Ve výsledkové části opakovaně hovoříte o počtu detekovaných variant. Můžete vysvětlit např. na obr. 14, co je tím přesně myšleno? Jedná se o počty genů, u kterých došlo u daného pacienta k výskytu určité genomové varianty (mutace, inzerce či delece), nebo o celkový počet detekovaných variant s tím, že jednoho pacienta bylo nalezeno víc variant v rámci jednoho genu? Setkala jste se s takovým případem?
2) Ve své práci uvádíte, že jste nakonec získala data ze sekvenování biopsií pouze pro 12 pacientů. Pro jaké onkologické onemocnění byli tito léčeni? V použití cíleném genomovém sekvenování jste měli zahrnut RNA panel o 14 genech souvisejících s karcinomem plic. Měla jste v daném souboru dvanácti hodnocených pacientů ty s nemalobuněčným karcinomem plic? Pokud ano, došlo u nich k výskytu variant právě u těchto genů? Proč jsou TMB v obr. 15 s desetinnou čárkou oproti počtu variant v obr. 14?
3) Ve výsledcích nejsou zmíněny geny VHL a SPTA1 z obr. 19 (čtyři detekované varianty). Jaké bylo zastoupení respondérů/non-resp.? 4) Jak se aktuálně (v ČR i zahraničí) monitoruje úspěšnost terapie pembrolizumabem a nivolumabem?

V případě úspěšné prezentace a adekvátního zodpovězení výše uvedených dotazů doporučuji práci k obhajobě a uznání jako práce rigorózní.