

# Posudek na dizertační práci Mgr. Karolíny Šeborové

## Molekulární biomarkery účinnosti protinádorových léčiv v experimentálních modelech a u pacientů se solidními nádory

Předkládaná dizertační práce se zabývá rakovinou vaječníků, která je jednou z nejčastějších diagnostikovaných rakovin u žen s relativně špatnou prognózou. Předkládaná práce se zabývá pochopením vztahů mezi expresí ABC transportních proteinů, resp. proteinů účastnících se oprav DNA a rezistencí k léčbě. Vzhledem k faktu, že rezistence na léčbu představuje hlavní komplikaci úspěšné léčby nejen u nádorů vaječníku, ale i u dalších diagnóz souvisejících s rakovinným procesem, je toto téma důležité a aktuální. V rámci práce je také studována účinnost nových taxanových derivátů, které byly syntetizovány za účelem překonání mnohočetné lékové rezistence.

Práce má jasné a logické členění, které svým rozsahem plně odpovídá požadavkům na dizertační práci. V úvodu je čtenář stručně, ale dostatečně seznámen s problematikou, které se předkládaná práce věnuje. Následují jasné definované cíle a popis metod, které byly při jejich plnění využity. Kapitola výsledky seznamuje čtenáře s nejdůležitějšími získanými výsledky, které jsou následně věcně a srozumitelně diskutovány. Poslední části předkládané práce jsou přílohy obsahující šest publikací, které posloužily jako podklad pro předkládanou práci.

Dané publikace jsou reprezentovány dvěma přehledovými články a čtyřmi originálními publikacemi v impaktovaných časopisech, kde nejnižší impakt je 4,7. Studentka je na pěti z těchto prací vedena jako první autor. Přehledové články se zabývají DNA opravnými systémy u rakoviny vaječníků a nekódující RNA jako markeru prognózy a metastatického šíření u výše zmíněné diagnózy. Co se týká originálních publikací, tak jedna z nich se zabývá vztahem mezi expresí ABC transportérů a prognózou, resp. rezistencí nádorů vaječníků. Druhá publikace se zabývá vztahem exprese tří proteinů k rezistenci nádorů vaječníků vůči taxanům. Zbylé dva originální články v době sepsání posudku ještě neprošli recenzním řízením a nebyly publikovány. Prvním byl článek zabývající se studiem nových taxanových derivátů při překonání lékové rezistence, který byl v recenzním řízení. Druhá publikace, která byla v přípravě, se zabývala vztahem genů, kódujících proteiny zodpovědné za DNA opravy, k citlivosti na chemoterapii.

Literární úvod je po formální stránce takřka bezchybný a obsahuje jen naprosté minimum překlepů. Další části, tedy metodika a výsledky jsou z tohoto pohledu na překlapy a případně nepřiliš jasné formulace o něco bohatší. Příklady některých z těchto drobností jsou uvedeny na závěr tohoto odstavce. Přesto žádným způsobem nesnižují kvalitu předkládané práce. Příklady překlepů, nejasných formulací a dalších drobné připomínky:

- Zkratka EOC by měla být před zkratkami začínajícími na F
- Obrázky 7 (str. 37) a 8 (str. 38) jsou dle popisků prohozené
- Na straně 48 uvádíte, že byly použity dvě buněčné linie, ale v té samé větě máte pak uvedeny tři buněčné linie
- Str. 55 místo slova citace by asi měla být nějaká konkrétní citace
- Kapitolu výsledky bych započal na nové stránce (obzvláště, když tak u jiných kapitol začínáte)
- Na str. 60 by měl odstavec končit SG2 a nikoliv SG1.
- Obrázek 13 (str. 61) by si zasloužil lepší rozlišení, obzvláště když není ani součástí přílohy jako supporting information a je tedy třeba si jej otevřít až online k dané publikaci

- V tabulce 3 str. 63 by neměl být poslední řádek, protože gen PMS1 je ve všech zkoumaných hlediscích nesignifikantní a u tabulky je uvedeno, že uvádí pouze signifikantní výsledky. (Totéž platí pro danou tabulku i v rámci připravované publikace)
- Barva na obrázcích č. 16-18 (str. 67-69) je popsána jako fialová, ale ve skutečnosti je modrá. Vzniklo v důsledku tisku, online verze barevně odpovídá.
- Str. 70 „Nakonec jsme provedly pro signifikantní výsledky ...“ Chybí, co bylo provedeno

Otázky k obhajobě:

1. V metodice na str. 51 uvádíte, že zvířata byla usmrcena po 6-ti aplikacích, v článku (příloha 5) máte uvedeno po 7 cyklech. Co je tedy správně? Jak vypadal jeden cyklus a jak dlouho po poslední dávce (cyklu) byly zvířata usmrcena?
2. Jaký byl důvod netestování samotného taxanu SB-T-121606, když taxan SB-T-121605 byl testován?
3. V rámci studia DNA reparačních genů byl pozorován signifikantní vztah mezi expresí několika genů a věkem pacienta. Došlo k nárůstu nebo poklesu?
4. Proč v rámci testování ABC transportérů nebyla studována také exprese ABCC7, neboli CFTR proteinu?
5. V práci uvádíte, že samotný SB-T-121605 v dávce 3mg/kg vedl k značné toxicitě. V kombinaci s PTX však tuto toxicitu nezmiňujete. Máte nějaké vysvětlení, čím resp. jak by mohl PTX redukovat zmíněnou toxicitu SB-T-121605?

Dizertační práce dle mého názoru splňuje všechny požadavky kladené na doktorskou dizertační práci a z těchto důvodů ji doporučuji k obhajobě.

V Praze 26.8.2022



Radek Indra, PhD