



Faculty of Medicine
and Dentistry
Palacký University Olomouc

Univerzita Karlova	6479
Vytvořeno: 25.08.2022 v 13:44:30	Odbor
Čj.: UKLFP/427370/2022-3	VV
Č.dop.: RR312478900CZ	Zprac.
Listů: 3 Příloh: 0	
Druh: písemné	



Oponentský posudek disertační práce na téma:

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

Autor: Mgr. Karolína Šeborová

Školící pracoviště: Laboratoř farmakogenomiky, Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni

Oddělení toxikogenomiky, Státní zdravotní ústav v Praze

Školitel: RNDr. Radka Václavíková, Ph.D.

Jedná se o kvalitní dizertační práci, která splňuje všechny odborné i formální požadavky.

Posuzovaná dizertační práce je zpracována ve formě plnohodnotného spisu, včetně podrobného popisu metodiky i výsledků, které autorka neomezila jen na příložené publikace. V teoretickém úvodu se autorka popisně zaměřuje na současný stav problematiky ovariálních karcinomů, zejména ve vztahu k epidemiologii, patogenezi a terapii, na kterou plynule navazuje popisem mechanismu účinků a metabolismu nejužívanějších cytostatik v rámci této diagnózy. Zvláštní kapitola je věnována mnohočetné lékové rezistenci a možnostem jejího překonání. Metodika a design práce jsou adekvátní vytyčeným cílům, a svým rozsahem a komplexností vysoce převyšují nároky na disertační práci, což dokumentují i výsledky, které jsou na závěr náležitě diskutovány a sumarizovány. Součástí spisu je 5 příložených publikací přímo korespondujících s tématem disertační práce – 3 původní a 2 přehledové (všechny v časopisech s IF, u dvou původních a jedné přehledové je Mgr. Šeborová prvním autorem). Celkový IF publikací přímo související s tématem disertační práce je 31,7; což jasně dokumentuje excelentní vědeckou a publikační aktivitu autorky.

Řešené téma je aktuální. Zvolené metody řešení byly přiměřené a dosažené výsledky významné.



Odborná náplň dizertační práce navazuje na problematiku dlouhodobě řešenou školitelem a zapojeným vědeckým týmem v oblasti prognostických a prediktivních biomarkerů nádorových onemocnění, a identifikaci nových genů hrajících roli ve vzniku lékové rezistence. Výsledkem této práce bylo nalezení nových potenciálních biomarkerů chemosensitivity. Byl definován specifický expresní profil genů rodiny ABC transportérů korelující s dobou do progresu pacientek s ovariálním karcinomem léčených chemoterapií na basi taxanů. Na podkladě komplexní analýzy molekulárních profilů (mutace, exprese i metylace) byl odhalen vzájemný vztah DNA-repair genů *XPC-PRKDC-FAAP20* a *BRCA1-RAD9A-RBBP8* s chemosensitivitou této skupiny pacientek. Vzhledem k tomu, že rozvoj rezistence vůči podávané chemoterapii je v současné době jednou ze základních příčin selhávání komplexní onkologické péče považují za velmi významné výsledky této práce *in vitro* a *in vivo* experimenty demonstrující účinnost nových experimentálních taranů druhé a třetí generace (SB-T) i u paklitaxel-rezistentních buněčných liniích ovariálních karcinomů. Projekt tedy významně přispívá k pochopení mechanismu vzniku lékové rezistence v ovariálních nádorových buňkách a dále posouvá možnosti jeho překonání, čímž potenciálně přispívá ke zlepšení výsledků onkologické terapie v budoucnosti.

K formálnímu a jazykovému pojetí práce nemám výhrady, stejně tak jsou použity i vhodné a recentní citace k dané problematice.

Připomínky oponenta:

K práci nemám z pohledu oponenta žádných připomínek.

Dotazy oponenta:

K předložené práci mám jeden dotaz, který však nijak nesnižuje její kvalitu.

Vzhledem k tomu, že většina pacientek je léčená kombinací taxanu a platinového derivátu je velmi obtížné určit, který biomarker odpovídá citlivosti jednotlivých preparátů. Je všeobecně známo, že defekty DNA-repair genů vedou k vyšší sensitivitě vůči platinovým derivátům. Korelují nějak výsledky v oblasti ABC transportérů s výsledky studie změn v oblasti DNA-repair dráhy?



Faculty of Medicine
and Dentistry
Palacký University Olomouc

Závěr:

Předložená dizertační práce splňuje všechny formální i odborné požadavky. Mgr. Šeborová jednoznačně prokázala schopnost k samostatné tvořivé vědecké práci, včetně optimalizace a zavedení metodiky potřebné k plnění vytyčených vědeckých cílů, analýzu a zhodnocení výsledků i jejich adekvátní prezentaci.

Závěrem tedy lze konstatovat, že disertační práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Olomouci dne 22. 8. 2022


LÉKAŘSKÁ FAKULTA UP
Onkologická klinika
Prof. MUDr. Bohoslav Malý, PhD.

Doc. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, PhD.

Onkologická klinika Fakultní nemocnice v Olomouci

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci