



## KATEDRA BIOCHEMIE

Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta  
Hlavova 2030  
CZ-128 40 Praha 2

### Posudek na disertační práci Mgr. Viktora Hlaváče

Posuzovaná disertační práce Mgr. Viktora Hlaváče, nazvaná „**Studium úlohy genetických faktorů v prognóze a predikci účinků chemoterapie karcinomu prsu**“, je koncipována jako komentovaný soubor 4 experimentálních publikací a 1 přehledového článku, které byly již uveřejněny v mezinárodních periodících se souborným impaktním faktorem téměř 17. Disertant je na třech člancích uveden jako první autor. Dále je spoluautorem dalších čtyř vědeckých publikací. Dle scientometrických parametrů uvedených na WOS má disertant h index 5 a jeho práce byly již 55x citovány jinými autory.

Jednotlivou myšlenkou předkládané práce, která je sepsána v českém jazyce, je komplexní problematika genetické podmíněnosti vzniku karcinomu prsu a jeho následné terapie. Práce je předepsaným způsobem členěna a obsahuje všechny závazné oddíly: „Seznam zkratk“, „Souhrn“ (v českém a anglickém jazyce), „Literární přehled“, „Cíl práce“, „Materiál a metodika“, „Výsledky“, „Diskuze“, „Závěr“ a „Literatura“. Součástí práce jsou plné texty všech devíti zveřejněných článků.

„Literární přehled“ logicky seřazenými informacemi čtenáře uvádí do problematiky hledání kandidátních genů metabolismu a transportu cytostatik ve vztahu k léčbě a k prevenci rezistence karcinomu prsu. Autor se zaměřil na ABC transportery, aldoketoreduktasy a cytochromy P450 jako potenciální prognostické biomarkery. Dále disertant popisuje a vysvětluje podstatu rezistence nádorových buněk na chemoterapeutickou léčbu. Odkazuje se při tom na své publikované články. Následují přehledně formulované „Cíle práce“, v nichž autor formuluje též pracovní hypotézy práce. Na tento oddíl navazují „Materiál, pacienti a metody“, kde jsou především shrnuty základní experimentální přístupy. Nejdůležitější částí práce jsou oddíly „Výsledky a Diskuze“, v nichž disertant prezentuje dosažené výsledky formou obrázků a grafů a dokumentuje role ABC transporterů, aldoketoreduktas, karbonylreduktas a cytochromů P450 v procesu vzniku a terapie karcinomu prsu.

Jedním z nejdůležitějších výsledků bylo nalezení vztahu mezi hladinami transkriptů a odpovědí pacientek na neoadjuvantní léčbu. Pacientky s alespoň částečnou odpovědí na léčbu měly v nádorové tkáni významně vyšší hladiny transkriptů genů *ABCD2*, *ABCA13*, *AKR1C1*, *AKR1C2* a *CYP2W1* než pacientky se stabilním nebo progresivním onemocněním. Naopak pacientky s progresí onemocnění měly v kontrolní nenádorové tkáni významně vyšší hladinu transkriptu genu *ABCA12* než pacientky, které na léčbu odpovídaly dobře. Zvláště oceňuji, že vedle sledování exprese jednotlivých genů na úrovni mRNA, byly vybrané kandidátní proteiny imunochemicky detekovány v biologickém materiálu. Navíc autor studium genetických markerů velmi vhodně doplnil o sledování polymorfismů v genech kandidátních ABC transporterů. Bylo tak možno vytipovat genetické varianty, které poškozují jednak funkci transporterů, jednak jejich regulaci. Díky tomuto komplexnímu přístupu byly získány

relevantní korelace, které významně rozšiřují naše znalosti v oblasti predikce nádorového onemocnění prsu a prognózy jeho terapie.

Hodnotím-li vědeckou úroveň a přínos práce pro základní badatelský a orientovaný základní výzkum, je třeba konstatovat, že se jedná o práci vysoce nadprůměrnou, v níž disertant dokázal soustředěně řešit vytčené cíle a získat hodnotné výsledky. Komplexní řešení přineslo významné vědecké výstupy s širokým aplikačním potenciálem.

K autorovi mám následující připomínky:

Předkládaná práce je přehledná a čtivá. Sepsána je pečlivě bez překlepů. Vytknout je možno snad jen nejednotnost v používání kurzivy pro označení genů a systematické používání koncovky -áza v názvech enzymů, přestože se ve vědecké literatuře doporučuje koncovka -asa. Neobvykle působí členění „Diskuse“ na číslované oddíly. Jako v každém textu většího rozsahu, lze i v posuzované práci, zejména v „Literárním přehledu“, nalézt ojedinělé formální nedostatky, faktické chyby, formulační neobratnosti a překlepy. Za všechny uvádím např. překlep: „hypoglycemic“ (str. 12), nebo „Česká Republika“ (str. 40), terminologickou chybu: „glukuronid“ místo „glukuronát“ (str. 11), nebo zbytečný aglikanismus: „review“ ve smyslu „přehledového článku“ (str. 12). Nelze se zcela ztotožnit s označením „lipidů“ jako „makromolekul“ (str. 13) nebo tvrzením, že „gen *CBRI* je součástí metabolické dráhy“ (str. 16).

Závěrem této části posudku mohu konstatovat, že zmiňované drobné nedostatky nikterak nesnižují vědeckou hodnotu předkládané práce.

K autorovi mám následující dotazy:

1. Jak se liší/shoduje tumorogeneze prsu u žen a mužů?
2. Existuje nějaká korelace mezi expresí CYP19 a nádory prsu?
3. Koreluje nějak diabet s nádory prsu?
4. Vysvětlíte, prosím, jak K-kanály participují na redukčních reakcích.
5. Je možné, že exprese CYP2B6 ovlivňuje výsledek léčby tamoxifenem?

Závěrem je možno konstatovat, že Mgr. Viktor Hlaváč prokázal jak velmi dobrou orientaci ve studované problematice, tak schopnost vědecké práce, včetně publikace získaných výsledků v impaktovaných mezinárodních časopisech. Při řešení studované problematiky byly získány originální výsledky naznačující možné aplikace.

Předkládanou práci hodnotím jako kvalitní vědeckou studii, která splňuje veškeré požadavky kladené na disertační práce. Uchazeč prokázal schopnost a připravenost k samostatné činnosti v oblasti výzkumu a vývoje. V souladu ustanovením Studijního a zkušebního řádu UK, potvrzují, že práce byla objektivně a kriticky hodnocena a byla shledána jako vyhovující. Proto doporučuji, aby byla disertační práce přijata k obhajobě a aby na základě úspěšné obhajoby byl Mgr. Viktoru Hlaváčovi udělen akademický titul Ph.D.

V Praze 18.9.2017



Prof. RNDr. Petr Hodek, CSC.