



## Oponentský posudek na disertační práci

**Ing. Michaely Kripnerové**

s názvem

### **Úloha buněčného metabolismu v karcinogenezi**

*(Molekulární patofyziologie chemorezistence karcinomu močového měchýře)*

Předložená práce se zabývá metabolizmem a charakterizací nádorových linií karcinomu močového měchýře v souvislosti s lékovou rezistencí. Z podstaty tématu práce lze dosažená zjištění považovat za vysoce přínosná pro další studium karcinogeneze stejně jako pro vývoj alternativních terapeutických postupů se znalostí buněčné biologie tumorů.

Práce předkládá na 34 stranách dobře zpracovanou problematiku v podobě literární rešerše, která podporuje následující kapitoly. Dílo představuje unikátní soubor původních výsledků za použití širokého spektra metod. Závěrečná shrnutí přináší konfrontaci vlastních výsledků s již publikovanými poznatky. Závěr naznačuje význam sledování předložených v této práci. Rozsah seznamu literatury poukazuje na schopnost autorky pracovat s rozsáhlým množstvím odborného textu stejně jako na kvalitu práce v podobě literární rešerše a „diskuze“.

#### **Majoritní komentáře**

Struktura práce je mnohdy poněkud neobvyklá, např. spojení Výsledků a Diskuze, kde však chybí reference na dříve publikované poznatky (a tedy chybí diskuze), zatímco kapitola připomínající diskuzi je nazvána „Závěrečné shrnutí“. Zcela chybí hypotéza, jasně vytyčená a pojmenovaná, ze které mohou následně pramenit Cíle. Jakkoliv jsou Cíle jasně vytyčeny a dosažené výsledky srozumitelně korespondují s jejich strukturou, chybí exaktní konstatování, zda bylo cílů dosaženo či nikoliv, které bychom očekávali v kapitole Závěr.

#### **Minoritní komentáře**

##### *Abstrakt*

Chybí zde struktura totožná se samotnou prací. Jednotlivé podkapitoly (rešerše, metodika, výsledky, ...) zde poněkud splývají.

##### *M&M*

Statistika je poněkud netypicky popsána v jednotlivých metodických přístupech, čímž chybí standardní podkapitola „Statistika“.

##### *Výsledky a diskuze*

Zvětšení je interpretováno chybně (zvětšení je ve skutečnosti desetinásobné, uvedené hodnoty odpovídají zjevně použitému objektivu).

Kapitola postrádá odkazy na původní publikované práce autorky a tak i přehled toho, které dílčí výsledky jsou součástí publikovaných výstupů.

**Závěr**

Očekával bych rozsáhlejší polemiku o využití výsledků v klinické praxi (využití pro testování léků? Další studium molekulárního mechanismu karcinogeneze?).

**Předložená disertační práce představuje soubor rozsáhlých originálních vědeckých výsledků, zpracovaných do standardní podoby vědeckého elaborátu. Protože se jedná o výsledky publikované standardní vědeckou formou, lze snadno poukázat na publikační aktivitu autorky, která převyšuje obvyklý rozsah studenta doktorského studia. Mimoto, práce je výjimečná rozsahem metod, kterých bylo v experimentech použito, přičemž tento fakt poukazuje na vysokou relevanci nálezů. Z těchto důvodů doporučuji práci k obhajobě a souhlasím s udělením titulu Ph.D. kandidátce Ing. Michaele Kripnerové.**

Otázky do diskuze:

- 1) jaké navrhuje postupy pro hledání a vývoj alternativních léčiv pro rezistentní kmeny tumorů?
- 2) Do jaké míry jsou poznatky dosažené na Vámi použitých liniích přenosné na jiné typy karcinomů?
- 3) Existují rezistence na jiné terapeutické postupy léčby nádorů, jako je radioterapie apod.? Pokud ano, lze u chemorezistentních linií očekávat rezistenci také na tyto alternativní postupy?
- 4) Jak je geneticky determinována chemorezistence? Jsou známy alely (mutace), které jsou za ní odpovědné? Lze tyto alely plošně detekovat (mikroarrayí, sekvenací apod.)? Je reálné uvažovat o genetických přístupech (siRNA apod.) v moderní léčbě rakoviny?

V Plzni dne 13. 8. 2019

Jan Nevorál, Ph.D.