



### **Oponentský posudek doktorské dizertační práce Mgr. Kateřiny Elsnerové**

Posudek byl zpracován na základě předložené dizertační práce a autoreferátu.

Předložená dizertační práce je věnovaná studiu rakoviny vaječníků a prsa, tedy nejčastějšímu nádorovému onemocnění žen. Důraz je kladen na identifikaci možných prognostických a prediktivních markerů ve vztahu k rakovině prsa a vaječníků. Téma dizertační práce je velmi aktuální a významné. Obecně, hledání nových přístupů na molekulární úrovni se považuje za ambiciózní s předpokladem přenosu získaných poznatků do klinické praxe.

Dizertační práce obsahuje všechny náležitosti. Je napsaná čtivým stylem a českým jazykem na 114 stranách a doplněná 9 přílohami publikovaných prací. Školitelem je Dr. Radka Václavíková.

Rozsah i formální úprava včetně počtu citací jsou přiměřené a s minimem chyb. Výsledky jsou doložené ve čtyřech přiložených publikacích. Autorka je ve dvou publikacích na prvním místě, v ostatních se jedná o spoluautorství. Celkový impakt faktor těchto publikací je 10,965. Dále Mgr. Elsnerová spolupracovala jako spoluautor na dalších 4 vědeckých publikacích, ze kterých je 1 bez IF a je přitom podkladem práce a další 3 jsou bez vztahu k předkládané dizertační práci (celkové IF=13,006).

Samotná práce je rozdělena do 6 kapitol: Literární přehled, Hypotézy a cíle práce, Materiál a metody, Výsledky, Diskuse a Závěry. Součástí práce je 19 obrázků a 23 tabulek. Kapitolám předchází Poděkování, Prohlášení, Identifikační záznam a klíčová slova (česky i anglicky), Obsah, a končí Shrnutím (česky i anglicky). Přílohu tvoří Seznam cílových genů, prób a 8 publikací.

#### **Formální připomínky:**

V celé předkládané práci se autorka opírá o data a výsledky relativně starších prací. Konkrétně autorka hned v úvodu zmiňuje epidemiologické údaje z předchozích let, jako jsou Bray *et al.* 2012 a Ferlay *et al.* 2015, i když existují novější data jako Siegel *et al.* 2020.

Zároveň autorka necitovala léčebné doporučení uvedená v Modré knize České onkologické společnosti.

V předkládané práci je rovněž nejednotné používání názvů genů kurzívou.

Autorka byla také nejednotná v pojmenování termínu rakovina vaječníků, který používala nejčastěji, zatímco na některých stranách používala termín rakovina ovária.

Hypotézy a cíle práce by měly být stanoveny v bodech a závěry by těmto bodům měly logicky odpovídat.

Na straně 47 je uveden špatný odkaz na tabulku č. 3.

#### **Otázky oponenta:**

1. Autorka zmiňuje dva aspekty podílející se na regulaci genové, resp. proteinové exprese, metylace DNA, receptory a transkripční faktory. Mohla by autorka krátce shrnout i jiné regulační mechanismy, jako jsou nekódující RNA, konkrétně mikroRNA ve vztahu k rakovině vaječníků a prsu a vypíchnout ty nejzajímavější výsledky?



2. Na straně 8, autorka zmiňuje sekundární a terciární prevenci: *Biologické markery, které by umožnily určit pacientovu prognózu či sledovat průběh onemocnění, jsou důležitým nástrojem prevence progresu onemocnění.* Na straně 23 však zmiňuje ve vztahu k sekundární prevenci: *Sekundární prevence se týká záchytu nádorů ve stadiu prekancerózy, případně v časných stádiích invazivního nádoru.* Mohla by autorka tyto rozdíly komentovat?
3. Autorka identifikovala dle Haploview (nebo i Haploreg) sílu vazby mezi rs2271862 a rs7048567 u genu *ABCA2* jako 0.97, což znamená, že tyto dva polymorfizmy se „dělí“ spolu, a tudíž stačí analyzovat jen jeden z nich. Mohla by autorka, proto vysvětlit proč se analyzovaly oba polymorfizmy? Také autorka zmiňuje na straně 52, že u vybraných polymorfizmů byl hodnocen haplotyp, tedy síla vazby mezi jednotlivými SNP. Nicméně, haplotyp je označován jako kombinace alel, které jsou děděny pospolu. Mohla by autorka objasnit, jak k této definici dospěla? Celkově je dle mého názoru 100 pacientů na asociační studii je velice málo, a tudíž i tyto závěry by měly být diskutovány z tohoto hlediska.
4. V publikacích bez vztahu k dizertační práci jsou 2 původní publikace (příloha 8 a 9) ve vztahu k rakovině prsu a vaječníků. Proč je autorka nekomentovala detailně v dizertační práci? Proč autorka zvolila formu dlouhé dizertace, když by spolu s oběma publikacemi měla dostatek prací ke komentovanému souboru prací.
5. Jsou skutečně pohlavní hormony klasifikovány jako karcinogeny?
6. Zajímavé je stanovisko práce Nishimura R. *et al.* (2011- citace v seznamu literatury chybí), kterou autorka zmiňuje. Konkrétně, že při relapsu rakoviny prsu dochází u 25% ke změně typu nádoru. Je znám mechanismus tyto změny?
7. Otázka k výsledkům na metylace: Proč autorka nestudovala i metylace genu *PRCI*? Jak si autorka vysvětluje, že před léčbou korelovala vyšší hladina metylace s nižší genovou expresí, zatímco po terapii nikoliv?
8. Otázka k buněčným liniím: Stanovení cytotoxicity karboplatiny a paklitaxelu již bylo popsáno a autorka tyto studie i řádně cituje. Proč se teda autorka této otázce zvláště věnuje, když se následně žádné funkční testy s oběma látkami neprováděly?
9. Dizertační práce obsahuje řadu výsledků, proto by mne zajímalo, které z nich autorka pokládá za nejvýznamnější a jakým směrem se bude vyvíjet její vědecká budoucnost?

**Závěr:**

**Autorka prokázala schopnost samostatné vědecké práce. Doporučuji proto, aby byla dizertační práce přijata k obhajobě a aby na základě úspěšné obhajoby předložené práce, byl Mgr. Kateřině Elsnerové udělen titul Ph.D.**

V Praze 17.7.2020

Ing. Veronika Vymetálková, Ph.D.  
Ústav experimentální medicíny, AV ČR