

Oponentský posudek disertační práce

Název práce:

Molekulární biomarkery související s poškozením a opravou DNA: jejich role v procesu karcinogeneze, léčbě a monitorování pacientů (Molecular biomarkers related to DNA damage and repair: their role in carcinogenesis, patients' treatment and monitoring)

Autor práce: Mgr. Soňa Vodenková

Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta

Ústav experimentální medicíny AV ČR, Oddělení molekulární biologie nádorů

Cílem disertační práce bylo hledání potenciálních biomarkerů a potvrzení platnosti již existujících biomarkerů souvisejících s poškozením DNA a opravou DNA, které mohou být spojeny s náchylností ke vzniku nádorových onemocnění a klinickým výsledkem pacienta. Také byl zkoumán biologický základ různých biomarkerů a jejich vzájemné vztahy.

Výstupem této disertační práce je celkem 12 vědeckých prací, z toho 8 jsou původní publikace a u tří je Mgr. Vodenková uvedena jako první autor (jedna z nich je v oponentském řízení). Další 4 jsou přehledné články a u jedné je prvním autorem. Celkový impakt faktor IF těchto 12 publikací je 43,067 (26,894 u původních publikací a 16,173 u přehledných článků). Dále Mgr. Vodenková spolupracovala jako spoluautor na dalších 6 vědeckých publikacích, které se přímo nevztahují k disertační práci, 5 z nich jsou původní práce.

Mgr. Vodenková se aktivně zúčastnila řady mezinárodních konferencí, ze kterých publikovala v časopisech s IF 9 konferenčních sdělení.

Samotná disertační práce je rozdělena do šesti kapitol: 1. Úvod, 2. Hypotézy & Cíle, 3. Materiál a Metody, 4. Výsledky a Diskuze, 5. Závěry, 6. Seznam použité literatury (322). Součástí práce je 16 obrázků a 3 tabulky. Kapitolám předchází Prohlášení, Identifikační záznam + klíčová slova (obojí anglicky i česky), Poděkování, Obsah, Seznam zkratk a Shrnutí (anglicky i česky). Přílohu tvoří 12 publikací.

Disertační práce obsahuje všechny náležitosti. Nejsou v ní zásadní formální chyby. Je napsaná čtivým stylem. Teoretická část se logicky rozvíjí od obecného úvodu zabývající se vymezením nádorových chorob, přes definici nádorových biomarkerů, až po charakterizaci DNA poškození a možnosti její reparace.

Předložená disertační práce se zabývá velice aktuálním tématem: hledáním včasných nádorových biomarkerů v lehce dostupných kompartmentech (krvi) s cílem zavedení časně diagnostiky a účinnější terapie. Má vysokou odbornou kvalitu a precizní provedení. Obecně, hledání nových přístupů a detailní diagnostika na molekulární celogenomové úrovni se považuje za velice ambiciózní a významný projekt personalizované medicíny.

Dotazy a připomínky k disertační práci:

Práce je psána srozumitelně. Výstupy a jejich uplatnění v praxi jsou jasně formulovány. Nemám zásadních připomínek. Mám několik spíše doplňujících dotazů:

- 1) Hned na první stránce píšete, že nádory obecně patří mezi komplexní multifaktoriální choroby. To není úplně přesné. Nádory po stránce genetické jsou velice heterogenní skupina. Mohla byste tuto problematiku více rozvést.
- 2) Ve své disertační práci jste se zabývala analýzou čtyř kandidátních nádorových biomarkerů asociovaných s poškozením a reparací DNA: jednonukleotidové polymorfizmy, chromozomální aberace, délka telomer a reparační kapacita DNA. Zmiňujete se o nutnosti studovat specifické biomarkery pro různá klinická nastavení, jako jsou: 1) predispozice, 2) skrínig, 3) diagnóza, 4) prognóza choroby, 5) predikce lékové odpovědi, 6) monitorování rekurence choroby a lékové odpovědi. Jakou vypovídající hodnotu mají Vámi studované biomarkery pro jednotlivá uvedená klinická nastavení? Můžete shrnout Vaše výsledky a výsledky ostatních do komplexního přehledu? Dá se některý z těchto markerů použít pro klinickou praxi?
- 3) Ve vysvětlivkách obrázku 14 nemá být místo „patients with 5-years overall survival (OS)“ správně napsáno „patients with 5-years event-free survival (EFS)“? A když jsme tedy u toho, co to konkrétně znamená „event-free survival (EFS)“ a jaký je rozdíl od „recurrence-free survival (RFS)“?

Závěr: Disertace je prezentována 4 prvoautorskými pracemi, z nichž dvě jsou publikované původní články s faktory impaktu IF 3,711 a 2,297. Mgr. Vodenková je spoluautorem na dalších 5 původních pracích. Disertační práce jednoznačně prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci, a proto doporučuji udělení titulu „Ph.D.“.

Posudek vypracován: 22. 5. 2020



Prof. MUDr. Marie Černá, DrSc.
Ústav lékařské genetiky
3. LF UK