

**UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmakologie a toxikologie

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Rok obhajoby: 2022

Autor/ka práce: **Karolína Nálevková**

Vedoucí práce: doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

Konzultant/ka: PharmDr. Aleš Šorf, Ph.D.

Oponent/ka: doc. PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

Název práce: **Interindividuální variabilita exprese vybraných membránových transportérů a jejich vliv na prognózu a terapii pacientů s akutní myeloidní leukémií**

Rozsah práce: 55 stran, 17 obrázků, 3 tabulek, 72 citací

**Hodnocení práce:**

- |  |         |
|--|---------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části:               | výborná |
| b) Náročnost použitých metod:                                  | výborná |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost):   | výborné |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat:                     | výborná |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost):          | výborné |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy:              | výborné |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků:                | výborná |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů:            | výborná |
| i) Splnění cílů práce:   | výborné |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů:                   | výborné |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň):          | výborná |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | výborná |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Celkově práci velmi chválím. Z hlediska tématu, zpracování a výsledků je vysoce nadprůměrná. I přesto jsem našel určité nepřesnosti a nejasnosti.

1. V závěru uvádíte, že OCTN1 se potvrdil jako vysoce prediktivní biomarker. Z práce sice není jasné, jak rozsáhlé byly předchozí práce na toto téma, nicméně i tak lze konstatovat, že toto tvrzení je z mnoha důvodů předčasné.

2. V metodice by mělo být uvedeno datum, ke kterému bylo ukončeno sledování pacientů a byla provedena Kaplan-Meierova analýza.

3. Běžně se to dělá, ale není správné porovnávat exprese jednotlivých genů bez předchozí analýzy efektivity PCR reakce (viz obr. 6).

4. Bylo by velmi zajímavé, kdybyste provedli Kaplan-Meierovy analýzy i pro FTL3 a NPM1 mutace, zda tyto biomarkery fungují i ve Vaší kohortě.

5. Na straně 45 máte větu "Na druhou stranu se začínají objevovat i studie protichůdné, že cytarabin je tímto transportérem přenášen buď velmi málo nebo vůbec" a citujete jen jednu práci, a to z roku 2007 (!).

6. U experimentů provedených na buněčných liniích jsem nenašel počet biologických opakování. V prezentaci, je, prosím, uveďte u jednotlivých obrázků.

7. Část tabulky na straně 27 by měla pro lepší přehlednost obsahovat popisky sloupců "pohlaví, věk..." a název tabulky (pokračování) stejně jako je tomu u části na straně 26.

Dotazy a připomínky:

1. Jaký je rozdíl mezi prognostickým a prediktivním biomarkerem? V kontextu s Vašimi a dříve publikovanými výsledky je OCTN1 potenciálně, dle této klasifikace, jakým typem biomarkeru?

2. Jak dlouho jste sbírali vzorky? A po jak dlouhou dobu byli pacienti sledováni? Byl medián přežití ve Vaší analýze srovnatelný s předchozími studiemi (Brecht et al. 2020, Drenberf et al. 2018) nebo jsem to špatně pochopil a Vaše studie korelující expresi OCTN1 a přežití pacientů je první svého druhu?

3. Jaké byly hodnoty ct pro cílené geny z buněk získaných z periferní krve pacientů?

4. Byly vzorky vždy odebírány od nezaléčených pacientů?

5. Na straně 15 uvádíte, že dvě hlavní mutace FLT3 vznikají fosforylací, mohla byste to blíže vysvětlit?

6. Mohla byste vysvětlit, jak byly transkripty cílových genů přepočítávány na 1000 kopií referenčního genu?

7. Při rozdělení do kvartilů na základě exprese OCTN1 jste ve skupině s nízkou expresí viděli signifikantně kratší přežití. V případě úmrtí byla vždy u pacienta příčinou úmrtí AML? Jaký byl cytogenetický a molekulární profil pacientů v této subkohortě?

8. Existuje nějaký způsob, jak byste mohla potvrdit nárůst exprese genů SLC22A4 a SLC22A5 (obr. 13) na funkční úrovni a tím tedy i potvrdila funkční závislost SLC22A na inhibici FLT3 mutace?

**hodnocení, práce je: výborná**

**k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové

16. května 2022

podpis oponenta/ky