



Oponentský posudek dizertační práce

Název práce: Mechanisms of the induction of taxane resistance in breast cancer cells.

Autor práce: Mgr. Petr Daniel

Disertační práce, která je sepsána velmi slušnou angličtinou, se zabývá studiem mechanismů získané rezistence vůči taxanům u buněčných linií nádorů prsu. Autor disertační práce se rovněž pokusil objasnit mechanismy rezistence u paclitaxelu a derivátu paclitaxelu Stony Brook Taxane 0035 a ve své práci naznačuje, jak lze tyto mechanismy překonat. Jde o bezesporu velmi význačné téma, neboť nádory prsu jsou jednou z nejčastěji se vyskytujících malignit celosvětově a vznik rezistence vůči chemoterapii významně zhoršuje prognózu pacientek.

Disertační práce je pojata jako monotématicky zaměřený komentovaný soubor 4 původních vědeckých prací, které byly publikovány v dobrých mezinárodních odborných časopisech. Dvě z těchto prací pak Mgr. Petr Daniel uveřejnil jako první autor. Práce zároveň zahrnuje výsledky dosud nepublikované, které mohou být východiskem k dalším publikovaným studiím. Kolega Daniel zároveň uvádí 3 další publikace, na kterých je spoluautorem, které s danou tematikou souvisí jen volně.

Vlastní práce je přehledně členěna a vykazuje pěknou grafickou úpravu. Čtenář jistě ocení názorné vyznačení substituentů ve strukturních vzorcích taxanů. Zcela jasné a logické je členění práce. V souladu se zaměřením disertace je v Literárním přehledu pozornost věnována nádorům prsu a jejich problematice, jako jsou histologické a molekulární subtypy a z nich plynoucí nádorová heterogenita. Tyto aspekty pak zásadně ovlivňují strategii v onkologické léčbě. Autor disertační práce pak věnoval pozornost popisu jednotlivých taxanů (což je opět v kontextu zaměření práce) a mechanismům jejich působení. Přehledně a koncizně je formulována kapitola Rezistence vůči taxanům, kdy autor zdařile vystihl podstatné rysy této velice komplikované problematiky. Cíle jsou jasně formulovány, zdařilé jsou rovněž komentáře k výsledkům. Snad jen Závěry měly spíše být umístěny za komentáře výsledků než prakticky na samém konci textu.

I když je disertační práce pečlivě zpracována, lze při čtení nalézt některé formální aspekty.

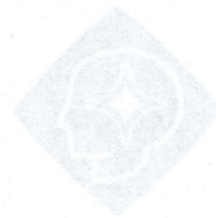
Str. 7: ve zkratkách je CNA-copy number alteration. Běžněji se užívá CNV-copy number variation.

Str. 10: Souhrnu by slušela nějaká shrnující závěrečná věta.

Str. 15: ...assisted by bylo vhodnější než ...simplified.

Str. 46: ...we began...

Str. 47: ...This finding suggests...



K práci mám několik otázek, jednak doplňujících k textu samému, jednak k problematice jako takové.

1. Je v plánu uskutečnit validační studie u pacientek s nádory prsu či sledování těchto pacientek po léčbě taxany?
2. Doporučil by Mgr. Daniel provést u pacientek s nádory prsu vyšetření defektů i v jiných genech opravy DNA?
3. V některých solidních nádorech dochází k delecím krátkého raménka chromosomu 17. Jak je tomu u nádorů prsu?
4. I když mechanismus působení taxanů je primárně odlišný, vzniká jeho podáním sekundární oxidativní poškození DNA. Může toto a jeho oprava přispívat k citlivosti potažmo rezistenci?

Předložená disertační práce představuje systematickou práci v oblasti citlivosti/rezistence chemoterapeutik užívaných u karcinomů prsu *in vitro*. Práce je nepochybně kvalitní, naplňující požadavky kladené na disertační práce a je mou milou povinností doporučit přijmout předloženou disertační práci k obhajobě a následně **udělit Mgr. Petru Danielovi titul PhD.**

V Praze 21. června 2023

MUDr. Pavel Vodička, CSc., DrSc.

Vedoucí Oddělení molekulární biologie nádorů
ÚEM, AV ČR