



Posudek disertační práce

Studijní program:	PREVENTIVNÍ MEDICÍNA A EPIDEMIOLOGIE
Student/ka:	PharmDr. Mária Kováčová
Název disertační práce:	Integrace molekulární onkologie a <i>in silico</i> metod pro návrh preventivních opatření v chemoterapii nádorů prsu
Školitel (jméno, adresa):	Prof. RNDr. Pavel Souček, CSc Státní zdravotní ústav, Oddělení toxikogenomiky
Oponent (jméno, adresa) :	Doc. RNDr. Eva Anzenbacherová, CSc Lékařská fakulta, UPOL
Hodnocení laskavě proveďte slovním komentářem a dále písmenem X do odpovídající šedé buňky.	

1. Forma disertační práce		
a) samostatná práce zpracovaná		X
b) tematicky uspořádaný soubor uveřejněných prací s komentářem a diskuzí		
Jsou-li v souboru uveřejněných prací dle písm. b) práce, jichž je doktorand spoluautorem, je vymezen podíl doktoranda a je doložen prohlášením spoluautorů o jeho přínosu k jednotlivým pracím?	Ano	
	Ne	

2. Aktuálnost tématu disertační práce					
X	Práce je velmi aktuální		... aktuální		... není aktuální
Vysoká aktuálnost tématu je dána obrovským výskytem rakoviny prsu v našem i celosvětovém měřítku. Podle údajů WHO v roce 2022 bylo na celém světě diagnostikováno 2,3 milionu žen s rakovinou prsu a 670 000 zemřelo. Rakovina prsu se vyskytuje ve všech zemích světa u žen v jakémkoli věku po pubertě, ale s rostoucí mírou v pozdějším věku. Z dat uveřejněných v letošním roce „National breast cancer foundation“ vyplývá, že v roce 2024 bude u žen v USA diagnostikováno odhadem 310 720 nových případů invazivní rakoviny prsu.					

3. Cíle a hypotézy disertace – definice, adekvátnost, náročnost					
X	Vynikající		Průměrná kvalita		Podprůměrná kvalita
Základní hypotéza i dílčí cíle byly správně a jednoznačně definovány. Podstatou práce je možnost predikce funkčního dopadu genetických variant v odpovědi na terapii karcinomu prsu s využitím vhodného výběru počítačových algoritmů. Dílčí cíle zahrnují výběr algoritmů pro zpracování a zhodnocení kandidátních variant z testovací studie do validační studie <i>in silico</i> bioinformatickou analýzou, validaci kandidátních variant z bioinformatické analýzy k potenciálnímu využití v terciární a kvartérní prevenci karcinomu prsu a výběr algoritmů pro hodnocení a selekci kandidátních genů vzácných variant za pomoci funkčních prediktorů do testovací studie.					

4. Metody využité v disertaci - jejich volba, adekvátnost, náročnost			
<input checked="" type="checkbox"/>	Adekvátní, náročné	<input type="checkbox"/>	Hraniční, méně náročné
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Neadekvátní

Metody použité v doktorské práci jsou velice sofistikované a na vysoké odborné úrovni. Jedná se jak o experimentální metody (např. sekvenování genů, které ovlivňují farmakokinetické parametry protinádorových léků nebo molekulární signální dráhy u rakoviny), tak i využití bioinformatických algoritmů a metod pro funkční predikci častých variant a různé statistické metody.

5. Postup řešení problému a výsledky disertace			
<input checked="" type="checkbox"/>	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrné
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	průměrné
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	podprůměrné
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	slabé

Výsledky jsou uvedeny v souvisejících publikacích a znamenají významný přínos původních dat využitelných v terciární a kvarterní prevenci karcinomu prsu.

Konkrétní přínos doktoranda / doktorandky:
Konkrétní přínos doktorandky je vyjádřen procentuálním podílem na jednotlivých aspektech publikovaných článků.
V časopise *Cancers* 2018, 10(12), 511: příprava projektu 50%, provádění prací 45%, interpretace výsledků 50% a příprava publikace 50%.
Oncology. 2024, 18:1-12. doi: 10.1159/000540395: příprava projektu 70%, provádění prací 80%, interpretace výsledků 100% a příprava publikace 90%.
Molecular Diagnosis & Therapy 2022, 26(6), 665–678: příprava projektu 20%, provádění prací 10%, interpretace výsledků 40% a příprava publikace 15%.

6. Hlavní výsledky, nové poznatky, přínosy a jejich původnost – výsledky jsou:			
<input checked="" type="checkbox"/>	původní	<input type="checkbox"/>	převážně původní
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	zčásti původní
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	nejsou původní

Zdůvodnění a komentář (přehled hlavních výsledků):
Karcinom prsu, jeho genetické aspekty a farmakogenetické konsekvence jsou předmětem intenzivního studia už jen vzhledem k rostoucí incidenci této choroby a ke stále ne zcela identifikovaným souvislostem jeho vzniku a terapie. Za nejvýznamnější lze považovat dva okruhy výsledků:
V práci byla využita za použití farmakogenetických nástrojů *in silico* data z farmakogenomické analýzy 805 pacientek. Byly nalezeny varianty, jejichž přítomnost vede k alterované odpovědi na cytotoxickou léčbu nebo k významné četnosti přežití bez nemoci. Dalším velmi významným výsledkem bylo rovněž nalezení alterovaných genů souvisejících s odpovědí na léčbu, s typizací a s diferencovaností karcinomu prsu. U genu pro CFTR (angl.. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) byla nalezena významná souvislost mezi výskytem patologických variant a zkrácením doby přežití a přežití bez nemoci. Podobně u genu pro lidský kinesin 14 (KIF14) autorský tým s disertantkou ukázal na možnost využití variant (dvou SNP) pro predikci závažného průběhu choroby. Získané výsledky poskytují cenný podklad pro funkční studie s cílem prevence a volby případné farmakoterapie tohoto onemocnění.

7. Uplatnitelnost výsledků disertační práce pro rozvoj oboru Preventivní medicína a epidemiologie, případně příbuzných oborů									
<input checked="" type="checkbox"/>	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
Předložená disertační práce přináší důležitá data pro rozvoj oboru Preventivní medicína a epidemiologie. Metodické přístupy molekulární biologie v kombinaci s bioinformatickým vyhodnocením přispívají k rozvoji precizní medicíny.									

8. Splnění cílů disertační práce									
<input checked="" type="checkbox"/>	Vynikající	<input type="checkbox"/>	Nadprůměrné	<input type="checkbox"/>	Průměrné	<input type="checkbox"/>	Podprůměrné	<input type="checkbox"/>	Nesplněno
Cíle disertační práce byly splněny. Získaná data přispěla k rozvoji výzkumu v oblasti prevence selhání léčby v onkologii, a to zejména u karcinomu prsu. Z práce vyplývá důležitost zkoumání jednotlivých genů a jejich variant, ale i významná úloha bioinformatického vyhodnocení a získání dalších důkazů pro účinné využití v moderní medicíně.									

9. Publikování výsledků disertační práce - výsledky publikovány							
<input checked="" type="checkbox"/>	byly	<input type="checkbox"/>	byly částečně	<input type="checkbox"/>	nebyly	<input type="checkbox"/>	Nelze zjistit
Výsledky vycházející z disertační práce byly publikovány v prestižních časopisech s vysokým IF. V roce 2018 to byl časopis <i>Cancers</i> IF _[2023] = 4,5 (Use of Germline Genetic Variability for Prediction of Chemoresistance and Prognosis of Breast Cancer Patients), v roce 2024 <i>Oncology</i> IF _[2023] = 2,5 (Artificial Intelligence-driven Prediction Revealed CFTR Associated With Therapy Outcome Of Breast Cancer: A Feasibility Study) a v roce 2022 <i>Molecular Diagnosis & Therapy</i> IF _[2023] = 4,1 (Single Nucleotide Variants in KIF14 Gene May Have Prognostic Value in Breast Cancer).							

10. Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň:									
<input type="checkbox"/>	vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
Po formální stránce je disertační práce standardně rozdělena do několika částí. Na začátku je uveden souhrn řešené problematiky, následuje přiměřeně rozsáhlý literární přehled a definované cíle práce. Další kapitola popisuje zdrojová data a použité metody, které byly pro zpracování dat použity, následují výsledky, diskuse a závěry. Disertační práce obsahuje také seznam publikací s uvedením procentuálního podílu autorky ke vzniku dané práce. Dále je uveden seznam použitých příkladových kódů a seznam použité literatury. Jazyková úroveň práce je dobrá, v textu jsem našla jen málo překlepů nebo nepřesností např. str.18 „Fenotyp, jak farmakodynamický (PK), tak farmakokinetický (PD)...” přehozeny zkratky. Dále několik obrázků bylo málo čitelných, např. Obrázek 2-3/str.19. Chybí vysvětlení některých zkratk, jako např. CFTR a KIF14.									

11. Celkové hodnocení disertační práce			
Tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu student/ka:	Prokázal/a	<input checked="" type="checkbox"/>	Neproklázal/a
Požadavky standardně kladené na disertační práce v daném oboru práce:	splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>	
	nesplňuje		
Disertační práce požadavky uvedené v § 47 odst. 4 zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách:	splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>	
	nesplňuje		
Celková úroveň disertační práce je:			
<input checked="" type="checkbox"/>	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrná
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	průměrná
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	podprůměrná
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	slabá
Vzhledem k tomu, že disertační práce přináší řadu nových poznatků, které byly publikovány v mezinárodních časopisech s vysokým IF, jsem přesvědčena, že celková vědecká úroveň práce je vynikající.			

12. Vyjádření k výsledku kontroly originality práce
Podle „Protokolu o vyhodnocení podobnosti závěrečné práce“ má disertační práce PharmDr. Márie Kováčové s názvem “Integrace molekulární onkologie a <i>in silico</i> metod pro návrh preventivních opatření v chemoterapii nádorů prsu” celkovou podobnost 4% a z uvedených podobných dokumentů byla podobnost menší než 1%. Citace v textu jsou správně uvedeny, na konci práce je abecední seznam použité literatury. Na základě těchto skutečností mohu konstatovat, že se jedná o původní práci.

13. Disertační práci k obhajobě	doporučuji	<input checked="" type="checkbox"/>	nedoporučuji
---------------------------------	------------	-------------------------------------	--------------

14. Otázky k obhajobě
V tabulce 4-12 je uveden gen pro enzym CYP4F12. Je známá fyziologická funkce tohoto enzymu? Jsou známa nějaká data o spojení genotypových variant CYP2C8 s kvartérní prevencí rakoviny prsu? (Taxany)

Datum: 28.8.2024

Jméno a podpis oponenta: Doc. RNDr. Anzenbacherová. CSc. 