



Posudek disertační práce

| | |
|--|---|
| Studijní program: | PREVENTIVNÍ MEDICÍNA A EPIDEMIOLOGIE |
| Student/ka: | PharmDr. Mária Kováčová |
| Název disertační práce: | Integrace molekulární onkologie a in silico metod pro návrh preventivních opatření v chemoterapii nádorů prsu |
| Školitel (jméno, adresa): | Prof. RNDr. Pavel Souček, CSc. |
| Oponent (jméno, adresa) : | Prof. MUDr. Ondřej Slanař, PhD |
| 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 |
| Zdůvodnění a komentář: Bioinformatika hraje a v budoucnu bude hrát klíčovou roli v kontextu (farmako)genomiky, kde je interpretace obrovského množství dat v současnosti hlavním úskalím pro klinické využití. Bioinformatické nástroje jsou zásadní pro interpretaci složitých interakcí mezi genetickými faktory a expozicemi životního prostředí a nabízejí tak pohled na karcinogenezi a potenciální intervence. | | | | | |

| | | | | | |
|--|------------|----------|------------------|--|---------------------|
| 3. Cíle a hypotézy disertace – definice, adekvátnost, náročnost | | | | | |
| | Vynikající | X | Průměrná kvalita | | Podprůměrná kvalita |
| Zdůvodnění a komentář: Cíle i dílčí cíle jsou jasně definovány, v celém textu i abstraktech však chybí jasně definovaná a popsaná hypotéza, což je slabinou jinak vydařené práce. Hlavním cílem bylo nalezení zárodečných variant ve vztahu k odpovědi na léčbu, klinicko-patologickým faktorům a progresi onemocnění, což je extrémně náročný úkol reálně velmi obtížně v rámci jedné doktorandské práce v celé komplexnosti splnitelný. Dílčí cíle jsou odpovídající náročnosti a ambicióznosti. | | | | | |

| | | | | | |
|---|--------------------|--|------------------------|--|-------------|
| 4. Metody využití v disertaci - jejich volba, adekvátnost, náročnost | | | | | |
| X | Adekvátní, náročné | | Hraniční, méně náročné | | Neadekvátní |

Zdůvodnění a komentář:
 Metodiku považuji za zcela odpovídající kvalitní práci.

| 5. Postup řešení problému a výsledky disertace | | | | | | | | | |
|---|------------|--------------------------|-------------|--------------------------|----------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | vynikající | <input type="checkbox"/> | nadprůměrné | <input type="checkbox"/> | průměrné | <input type="checkbox"/> | podprůměrné | <input type="checkbox"/> | slabé |
| Zdůvodnění a komentář: Vlastní podstatou DP bylo zpracování dat integrací s globálně dostupnými databázemi a nástroji na bioinformatiku. Jde o oblast, která ve vztahu k farmakogenomice v ČR velmi málo studována, byť jde o klíčovou oblast pro interpretaci množství dat která lze moderními analytickými metodami generovat. | | | | | | | | | |
| Konkrétní přínos doktoranda / doktorandky: Dr. Kováčová vycházela z laboratorních a klinických výsledků získaných na pracovišti školitele či ve spolupracujících klinikách, nicméně vlastní podstata tedy bioinformatika byla doménou její práce. | | | | | | | | | |

| 6. Hlavní výsledky, nové poznatky, přínosy a jejich původnost – výsledky jsou: | | | | | | | |
|---|---------|--------------------------|------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | původní | <input type="checkbox"/> | převážně původní | <input type="checkbox"/> | zčásti původní | <input type="checkbox"/> | nejsou původní |
| Zdůvodnění a komentář (přehled hlavních výsledků): Za zásadní výsledek považuji obecný příspěvek k bioinformatickému vyhodnocení dat v moderní medicíně, nicméně jako významné konkrétní výsledky práce přinesla popis klinického významu některých sledovaných variant, které lze aplikovat v rámci terciální prevence pacientek s karcinomem prsu. | | | | | | | |

| 7. Uplatnitelnost výsledků disertační práce pro rozvoj oboru Preventivní medicína a epidemiologie, případně příbuzných oborů | | | | | | | | | |
|---|------------|-------------------------------------|-------------|--------------------------|----------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------|
| <input type="checkbox"/> | vynikající | <input checked="" type="checkbox"/> | nadprůměrná | <input type="checkbox"/> | průměrná | <input type="checkbox"/> | podprůměrná | <input type="checkbox"/> | slabá |
| Zdůvodnění a komentář: Výstupy řešení považuji za dobře uplatnitelné v oboru preventivní medicíny v rámci terciální a kvartérní prevence, nicméně stejně dobrého uplatnění mohou najít i v rámci klinické farmakologie či onkologie. Výsledky jsou přínosné pro zlepšení a individualizaci farmakoterapie v rámci konceptu personalizované medicíny. | | | | | | | | | |

| 8. Splnění cílů disertační práce | | | | | | | | | |
|---|------------|-------------------------------------|-------------|--------------------------|----------|--------------------------|-------------|--------------------------|-----------|
| <input type="checkbox"/> | Vynikající | <input checked="" type="checkbox"/> | Nadprůměrné | <input type="checkbox"/> | Průměrné | <input type="checkbox"/> | Podprůměrné | <input type="checkbox"/> | Nesplněno |
| Zdůvodnění a komentář: Anotované dílčí cíle byly splněny beze zbytku, hlavní cíl byl definován velmi extenzivně, práce však bezpochyby přispěla k jeho naplnění. | | | | | | | | | |

| 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 |
| <p>Zdůvodnění a komentář: Publikacním výstupem jsou tři publikace v časopisech s IF (IF=4,5; 2,5; 4,1), z čehož dvě prvoautorské.</p> | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|------------|-------------------------------------|-------------|--------------------------|----------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------|
| 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 |
| <p>Zdůvodnění a komentář: Formální úroveň práce považuji za nadprůměrnou s řádně uváděnými aktuálními citacemi. I jazyková stránka je velmi zdařilá s kvalitní češtinou. Občasné drobné formální chyby (např. geny neuváděné italikou, označování polymorfizmů za mutace apod.) nebo drobné jazykové neobratnosti se v práci vyskytují, nikoliv však v rozsahu, který by kompromitoval kvalitu nebo pečlivost věnovanou zpracování práce. Z jazykového hlediska by bylo lepší vyhnout se četným anglicizmům. Jde o náročnou problematiku, jenž je v českém písemnictví spíše méně popisována. Proto pro některá fakta nemáme odpovídající český výraz. Nicméně v některých terminologických jednotlivostech (např. kavkazská populace, transportéry apod.) jsou známé i vhodnější termíny (bělošská populace, přenašeče...).</p> | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|------------|-------------------------------------|-------------|--------------------------|------------|-------------------------------------|--------------|-------------------------------------|-------|
| 11. Celkové hodnocení disertační práce | | | | | | | | | |
| Tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu student/ka: | | | | | Prokázal/a | <input checked="" type="checkbox"/> | Neprokázal/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 type="checkbox"/> | vynikající | <input checked="" type="checkbox"/> | nadprůměrná | <input type="checkbox"/> | průměrná | <input type="checkbox"/> | podprůměrná | <input type="checkbox"/> | slabá |
| <p>Zdůvodnění a komentář: Jde o nadprůměrně kvalitní DP založenou na kvalitních 2 originálních publikacích, čemuž odpovídají i vlastní výsledky, které mají navíc i potenciální využitelnost v personalizované medicíně.</p> | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 12. Vyjádření k výsledku kontroly originality práce | | | | | | | | | |
| <p>Práci považovat za původní/originalní. Kontrola podobnosti závěrečné práce ukazuje velmi nízkou celkovou míru podobnosti ve výši pouze 4%. Zdroje jsou odcitovány odpovídajícím způsobem.</p> | | | | | | | | | |

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

14. Otázky k obhajobě

1. V identifikačním souboru bylo procentuálně výrazně více premenopauzálních pacientek než ve validačním souboru (46 vs 25%). Jak tento fakt ovlivňuje výsledky, pokud je známo, že jde u premenopauzálních žen o onemocnění s jinými charakteristikami i léčbou.

2. Studie byla postavena na 10 letém sledování, což je úctyhodná doba sledování. Jakým způsobem mohla změna terapeutického schématu v posledních dvou dekadách ovlivnit popisované výsledky?

3. V tab. 4-17 je uvedeno, že varianty s tradičním označením CYP2D6*3 a CYP2D6*6 mají klinickou funkci dle CPIC NA. Přitom oba tyto polymorfizmy mají CPIC aktivity skóre 0,0 a jsou i tradičně známé jako allele predikující nulovou aktivitu, tedy významně snižující funkci enzymu. Tomu odpovídá i popis v textu nad tab 4-17, kde autorka uvádí, že „Varianty výrazně snižující nebo zvyšující funkci genu nebyly identifikovány“ (PharmVar). Můžete prosím objasnit tuto nejasnost?

Datum: 6.9.2024

Jméno a podpis oponenta:


.....