

Oponentský posudek disertační práce

Název:

Modely ex vivo vedoucí k personalizaci diagnostického a terapeutického přístupu u pacientů s cystickou fibrózou

Autorka: MUDr. Eva Fürstová

Oponent: MUDr. Renata Gaillyová, Ph.D.

V předložené disertační práci se autorka MUDr. Eva Fürstová zaměřila na využití buněčného modelu střevních organoidů získaných od pacientů léčených pro cystickou fibrózu (CF) k predikci individuální odpovědi na CFTR modulátory pomocí metody forskolinem indukovaného bobtnání organoidů u vybrané skupiny CF pacientů, dále na rozdíly morfologie střevních organoidů u CF pacientů a zdravých kontrol a na možnosti jejich využití v diagnostice cystické fibrózy. Práce má celkový rozsah 91 stran, z toho je 31 stran textu, součástí práce je 5 publikací, které se týkají studované problematiky a jsou v práci komentovány. Práce je doplněna přehledem zdrojů, který obsahuje 69 položek, včetně dvou publikací, na kterých se MUDr. Fürstová podílela jako první autorka. Součástí práce je standardně abstrakt v českém a anglickém jazyce, obsah a seznam použitých zkratk. Práce je psaná srozumitelným jazykem. K diskusi jsou některé nepřesnosti v terminologii a nomenklatuře. Označení „mutace“ je sice vžitě, ale v odborných textech je dnes vhodné využívat termín sekvenční varianta – patogenní, pravděpodobně patogenní apod. Jistě lze tento termín využít s informací, že označení „mutace“ je uváděno pro lepší srozumitelnost textu. Také názvy patogenních variant genu *CFTR* v předloženém textu jsou tzv. tradiční názvy, nikoli označení sekvenčních variant podle aktuální nomenklatury. Tradiční názvy lze pro jejich všeobecnou znalost užívat, ale je vhodné na tuto skutečnost v textu upozornit a např. doplnit tabulku, kde vedle sebe bude tradiční název sekvenční varianty genu *CFTR* a název v současné nomenklatuře. Několik drobných překlepů neruší význam textu.

Vlastní práce je členěna do kapitol: literární přehled, hypotéza a cíle práce, metodika, komentované publikace, závěr a shrnutí.

V literárním přehledu se autorka věnuje základním informacím o onemocnění „cystická fibróza“ (CF), diagnostice onemocnění a současným možnostem a účinnosti terapie CF u jednotlivých skupin pacientů.

Cíle práce jsou jasně formulovány. V metodice jsou podrobně popsány postupy, které byly testovány. Tyto postupy byly publikovány a publikace jsou součástí kapitoly „komentované publikace“.

V této kapitole autorka komplexně komentuje na publikovaných datech výstupy testovaných metod. V závěru autorka diskutuje možnosti využití testovaných metod v klinické praxi.

V předložené disertační práci se MUDr. Eva Fürstová zaměřila na výzkum využití tkáňových kultur pacientů s cystickou fibrózou – střevních organoidů - k in vitro hodnocení efektivity specifické terapie CFTR modulátory. Autorka se podílela na vývoji diagnostické metody založené na obrazové analýze střevních organoidů za využití morfologických rozdílů CF a non-CF organoidů. Autorka v práci dokumentuje možnost využití těchto experimentů pro personalizovaný přístup k terapii u CF pacientů, především u těch, u kterých je onemocnění způsobeno méně obvyklými sekvenčními variantami genu *CFTR* a kteří by podle platných doporučení terapii nemohli využít, i když může pozitivně ovlivnit jejich zdravotní stav.

Práce přináší zajímavé, nové a cenné poznatky, které již nyní mají význam v klinickém využití. Autorka v předložené práci splnila sledovaný cíl. K habilitační práci nemám připomínky.

Na autorku práce mám několik doplňujících dotazů:

1. V práci uvádíte pacienty se vzácnými variantami genu *CFTR*, kteří získali díky provedeným testům modifikátorovou terapii. Ze které skupiny byly tyto varianty genu *CFTR*?
2. Měla by analýza FIS předcházet nasazení modifikátorů v terapii u všech CF pacientů?
3. Jak často jsou dle Vašich zkušeností zjišťovány některé varianty nejasného významu nebo benigní/pravděpodobně benigní varianty v genu *CFTR* u CF pacientů v ČR, kteří mají jasně stanovený CF genotyp?

V předložené práci autorka prokázala tvůrčí schopnosti a schopnosti práce v multioborovém týmu.

Disertační práce MUDr. Evy Fürstové odpovídá nárokům kladeným na tento typ práce dle Zákona o vysokých školách č.111/1998 Sb.

Doporučuji přijetí této práce k obhajobě a na jejím základě doporučuji udělit uchazečce titul Ph.D.

V Brně dne 17. září 2024

MUDr. Renata Gaillyová, Ph.D.