

Oponentský posudek dizertační práce

MUDr. Eva Fürstové

Název:

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

Předkládaná dizertační práce, která se zakládá na výsledcích uvedených v 5 impaktovaných publikacích, se zabývá výzkumem cystické fibrózy (CF) a zaměřuje se na využití střevních organoidů odvozených od pacientů k předvídání individuálních reakcí na modulátory CFTR. Práce je napsaná v českém jazyce, jejíž použití je bezchybné a celkové vypracování dizertace téměř také. Dizertační práce je aktuální a relevantní vzhledem k pokrokům v léčbě CF a potřebě personalizované medicíny.

Publikace MUDr. Evy Fürstové se zabývají střevními organoidy získaných od pacientů s cystickou fibrózou, jejich stratifikací pro analýzu in vitro na léčebné odpovědi vyvolané CFTR modulátory pomocí forskolinem indukovaného bobtnání organoidů (FIS). Základem hodnocení odpovědí modulátorů bylo etablování diagnostické metody založené na obrazové analýze střevních organoidů za využití morfologických rozdílů CF a non-CF organoidů ROMA (rectal organoid morphology analysis).

Dizertační práce má přiměřený rozsah a je standardně členěna na úvod do problematiky, cíle práce, materiál a metody, výsledky a diskuzi. V úvodu je podána poměrně ucelená informace o cystické fibróze, zohledňující genetický základ a klinické projevy onemocnění. Autorka pak nastiňuje omezení současné léčby pacientů se vzácnými mutacemi CFTR, a představuje inovativní přístup využití ex vivo modelů pro preklinické testování, byť některé léčebné možnosti nejsou popsány. To je zřejmě dané úzkou specializací práce. Klíčová fakta jsou systematicky utříděná a představena přehlednou formou.

Cíle dizertační práce jsou stanoveny logicky a těchto cílů je v rámci dizertační práce dosaženo. Práce MUDr. Evy Fürstové je metodicky zaměřena na jedinou metodu/technologie využívající dobře definovaný experimentální design a obrazovou analýzu, byť současné technologie, zejména hodnocení obrazových výstupů, by dovedly výsledky dále zpřesnit. Vyvinutá metodologie používá testu bobtnání organoidů vyvolaného forskolinem k hodnocení účinků CFTR-modulátorů na jednoduché střevní organoidy, a umožňuje tak simulovat účinnost léčby na buněčné úrovni. Srovnání morfologie organoidů mezi pacienty s CF a zdravými kontrolami může dále přispívat k vývoji personalizovanému diagnostickému přístupu.

Výsledky a diskuse: Předkládané publikace a výsledky v nich, naznačují, že střevní organoidy jsou slibným modelem pro výzkum CF a, že etabloují prediktivní nástroje pro hodnocení reakcí buněčných modelů na léčbu pomocí CFTR modulátorů. Diskuse je krátká, shrnuje výsledky publikací a účinně propojuje výsledky s širšími důsledky v personalizované medicíně a zdůrazňuje nutnost léčby šité na míru jednotlivým pacientům na základě genetických profilů. Literární přehled vychází z předložených publikací.

Celkově lze konstatovat, že MUDr. Eva Fürstová pod školitelským vedením Prof. MUDr. Pavla Dřevínka, PhD vypracovala dizertační práci na solidní úrovni, zahrnující celkově pět publikací, z toho čtyři prvoautorské

Spracovávané vědecké téma také dává prostor k řadě otázek, které jsou míněny spíše jako námět do diskuze:

1. Jak by autorka mohla dále zpřesnit metodologii vyhodnocování „bobtnání“ organoidů?
2. Existuje metodologie jak standardizovat měřené organoidy nebo naopak jak vyloučit některá měření?
3. Co ovlivňuje forskolin?
4. Jaká další analýza by dovolila měřit aktivitu CFTR přímo a nezávisle na bobtnání?

Závěrem konstatuji, že dizertační práce MUDr. Evy Fürstové splňuje všechny náležitosti kladené na tento typ práce. Autorka v dizertaci jasně prokázala schopnost a připravenost k samostatné činnosti v oblasti výzkumu a vývoje. Dizertační práci MUDr. Evy Fürstové doporučuji k obhajobě a po jejím obhájení doporučuji autorku práce k udělení titulu PhD.

Ve Vestci 18.9. 2024

Radislav Sedláček

