

Oponentský posudek doktorské disertační práce v oboru Anatomie, histologie a embryologie

## Predikce efektu léčby u solidních nádorů

Autorka: RNDr. Kateřina Houfková

Ústav Biologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Oponent: Mgr. Jiří Šána, Ph.D.

Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita & Biologický ústav,

Lékařská fakulta, Masarykova univerzita

---

Disertační práce RNDr. Kateřiny Houfkové se zabývá velmi aktuálním tématem jak na poli klinické onkologie, tak molekulární patologie. Identifikace nových citlivých, specifických a zároveň robustních biomarkerů schopných predikovat celkové přežívání anebo odpověď na zvažovanou terapii u pacientů s onkologickým onemocněním je klíčový krok významně ovlivňující jejich následný management, kvalitu života a zejména prognózu. V tomto ohledu autorka dle mého úsudku správně identifikovala a zaměřila se na nejvíce progresivní témata, včetně tekuté biopsie a nekódujících RNA. Neméně významným tématem molekulární diagnostiky a diagnostiky všeobecně je vývoj a zavádění do praxe nových molekulárních nástrojů, které by zvýšili výtěžnost informace získané z dostupného biologického materiálu. Zde se dr. Houfková společně s dalšími autory podílela jednak na ověření možnosti využití metody OSNA (One-Step Nucleic Acid Amplification) v diagnostice sentinelových uzlin u karcinomů plic a endometria a současně na možnostech detekce ctDNA pomocí digitální PCR.

Samotná disertační práce obsahuje 90 stran textu včetně povinné úvodní formální části a seznamů použité literatury, nejvýznamnějších dosažených výsledků a příloh. Odborná část je uvedena teoretickým vstupem následovaným cíli s hypotézou a vlastními výsledky zpracovanými formou komentovaných publikovaných prací, na kterých se autorka podílela. Celkem se jedná o 10 prací, z toho 8 publikovaných v časopisech s IF (kumulativní IF = 32,864) a 2 publikované v tuzemských recenzovaných periodících. Autorka je uvedena jako první nebo

korespondenční autor u jednoho přehledového článku publikovaného v tuzemském recenzovaném časopise, u ostatních prací je autorka uvedena jako spoluautor.

Zpracování samotné disertační práce odráží obtížné a do značné míry heterogenní téma, kterým se autorka zabývala. Analýzy prováděné u šesti typů nádorových onemocnění a stejně tak rozmanitá metodika a využívaný biologický materiál není lehké zpracovat tak, aby v rozsahu standardně doporučeném pro tento typ práce byl vytvořený text kompaktní a co do odborného obsahu úplný. V kontextu celé práce však dr. Houfková prokázala, že má dostatečné teoretické znalosti v daném oboru, aby byla schopná diskutovat získané poznatky. Podobně autorka prokázala, že je schopna správně využívat velké množství klasických i moderních molekulárně-genetických technik. Zde bych s ohledem na současné trendy ve výzkumu molekulárních biomarkerů pouze vytknul absenci vysokokapacitních přístupů, např. sekvenování nové generace, čipové hybridizační technologie nebo vysokokapacitní qPCR technologie, které by jistě celou práci velice obohatily. Publikované výsledky mají přesto nepochybně mezinárodní dopad a poskytují reálný základ pro další výzkum v této oblasti a nastiňují potenciál zkoumaných molekul k jejich využití v diagnostické praxi.

#### Komentáře a otázky

Z formálního hlediska by měla být sjednocena terminologie, např. karcenogeneze vs. karcinogeneze. V tomto konkrétním případě bych s ohledem na skutečnost, že byl pojem myšlen obecně a vztahoval se tak i na v práci zmiňované sarkomy, apeloval na používání termínu „kancerogeneze“ se slovním základem „cancer“ oproti v práci často užívanému „karcinogeneze“ odvozeného od slova „carcinoma.“ Dále by bylo vhodné vyvarovat se ne zcela sporadickým vágním vyjádřením a překladům, např. označení „Národní onkologický institut“ evokuje v této podobě českou instituci, jež je však stále ve stádiu diskusí a přípravy. Autorka tedy pravděpodobně měla na mysli „National Cancer Institute“, vládní agenturu pro výzkum rakoviny v USA. Na této úrovni rovněž doporučuji vyhýbat se v práci termínu „rakovina“ o to více ve spojeních „rakovina prostaty,“ „rakovina jater,“ atd.

- 1) Jelikož není autorka ani u jedné původní výsledkové práce uvedena jako první nebo korespondenční autor a její podíl na těchto publikacích není v práci blíže specifikován, mohla by autorka svůj příspěvek k těmto pracím konkretizovat?

- 2) V komentáři publikace „Predictive relevance of miR-34a, miR-224 and miR-342 in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung undergoing palliative chemotherapy“ jsou v práci často zmiňovány vysoké a nízké hladiny uvedených miRNA. Ve výtisku disertační práce, který jsem měl k dispozici, chybí v přiloženém článku část zabývající se metodikou. Mohla by autorka vysvětlit, jak byly vysoké a nízké hladiny stanoveny, resp. na základě čeho byla zvolena hraniční hodnota?
- 3) V práci „Plasma microRNA levels combined with CEA and CA19-9 in the follow-up of colorectal cancer patients“ je v metodice uvedeno, že pooperační odběr periferní krve byl proveden mezi 5. a 10. dnem od operace. Mohla by autorka vyvrátit moji domněnku, že by rozdíl až pěti dní v odběru vzorků mezi jednotlivými pacienty mohl do jisté míry ovlivnit hladiny zkoumaných molekul v krvi?
- 4) Ve stejné práci jste analyzovali celkovou cirkulující hladinu mikroRNA v krevní plazmě. Uvažovali jste nad možností izolace a analýzy pouze exosomálních mikroRNA? Mohla by autorka diskutovat, zda by takovýto přístup mohl mít vliv na diagnosticko-analytické vlastnosti popisovaných molekul?

### **Závěrečné zhodnocení**

RNDr. Kateřina Houfková předložila disertační práci, která splňuje stanovené cíle. Autorka navíc prokázala teoretické a odborné znalosti v dané oblasti výzkumu a stejně tak přiměřené schopnosti kritického myšlení. Disertační práce splňuje požadavky stanovené v §47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. Proto **doporučuji disertační práci k obhajobě.**

V Brně 8. 9. 2021