



UNIVERZITA KARLOVA

3. lékařská fakulta

Oponentský posudek disertační práce

Název práce:

Molekulární mechanismy senzitivity a rezistence v chemoterapii nejčastějších solidních nádorů
(Molecular mechanisms of sensitivity and resistance towards chemotherapeutics in most frequent solid cancers)

Autor práce: Mgr. Andrea Čumová

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta
Ústav experimentální medicíny AV ČR
Oddělení molekulární biologie nádorů

Cílem disertační práce bylo objasnit některé regulační mechanismy opravy DNA a jejich vliv u odpovědi na konvenční léčbu solidních nádorů.

Výstupem této disertační práce jsou 3 původní publikace, kde jedna je prvoautorská. Ta vyšla v *Mutagenesis* s impakt faktorem IF 2,954 (kvartil Q3). Ostatní dvě práce vyšly v *Mutation Research: Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* s impakt faktorem IF 2,506 (kvartil Q3) a v *Frontiers in Oncology* s impakt faktorem IF 4,700 (kvartil Q2). Další původní spoluautorská práce byla zaslána do *Mutation Research: Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. Výstupem disertace jsou rovněž 2 přehledné publikace (u jedné z nich je sdílené prvoautorství), které vyšly v *Cancers* s impakt faktorem IF 6,639 (kvartil Q1) a v *European Journal of Medicinal Chemistry* s impakt faktorem IF 4,833 (kvartil Q1). V disertační práci je i citována publikace, která vyšla v *Mutagenesis* a která nepřímo souvisí s disertací.

Samotná práce je rozdělena do sedmi kapitol: 1. Úvod, 2. Cíle, 3. Materiál a Metody, 4. Výsledky a Diskuze, 5. Závěry, 6. Použitá literatura (214), 7. Publikace. Kapitolám předchází Prohlášení a Identifikační záznam s klíčovými slovy (anglicky i česky), Poděkování, Obsah, Seznam zkratk a Abstrakt (anglicky i česky). Na konci práce jsou uvedeny dva Dodatky, z nichž druhý obsahuje přiložené originální publikace. Obrázky (20) i tabulky (2) vhodným způsobem dokumentují celou práci.

Disertační práce obsahuje všechny náležitosti. Nejsou v ní zásadní formální chyby. Je napsaná čtivým stylem v angličtině. Jsou v ní obsaženy i nepublikovaná data (k. 4.5). Pozitivně hodnotím, že u každého článku je jasně stanoven podíl autorky na publikaci. Teoretická část, literární přehled, se logicky rozvíjí od obecného úvodu, popisujícího základní problematiku výzkumu, a je rozprostřena do tří podkapitol: 1) Solidní nádory, 2) Chemoterapie solidních nádorů a 3) Chemoterapie u rezistence a senzitivity.

Předložená disertační práce se zabývá velice aktuálním tématem. Má vysokou odbornou kvalitu. Nabízí nejnovější poznatky v oblasti terapie nádorů.

Dotazy a připomínky k disertační práci:

Práce je psána srozumitelně. Výstupy a jejich uplatnění v praxi jsou jasně formulovány. Nemám zásadních připomínek. Mám několik spíše doplňujících dotazů:

- 1) V kapitole Výsledky a Diskuze, v podkapitole 4.1. Manuskript 1 analyzujete soubor pacientů s karcinomem prsu na polymorfismus tří miR-SNPs a uvádíte, že na stejném souboru pacientů jste stanovili i délku telomer (Manuskript 7). Rovněž citujete studii na pacientech s kolorektálním karcinomem, kde byly analyzovány stejné genetické varianty. Byly na tomto souboru stanoveny i délky telomer a s jakým výsledkem?
- 2) V kapitole Výsledky a Diskuze, v podkapitole 4.2. Manuskript 2 se zmiňujete, že studovaná houba *Ganoderma Lucidum* se v tradiční východní medicíně využívá pro léčbu řady chorob. O jaká onemocnění se jedná?
- 3) V kapitole Výsledky a Diskuze, v podkapitole 4.3. Manuskript 3 potvrzujete na pacientech s kolorektálním karcinomem léčených oxaliplatinou, že zvýšená exprese miR-140, přes inhibici reparačního proteinu MRE11, vede k lepšímu celkovému přežití, protože obecně způsobuje vyšší senzitivitu k chemoterapii. Které další proteiny ovlivňuje miR-140 a není její pleiotropní efekt limitací pro její obecné terapeutické užití?
- 4) V kapitole Výsledky a Diskuze, v podkapitole 4.4. Manuskript 4 na modelu ovariálního karcinomu vystavenému účinku carboplatiny inhibujete MRE11, a tedy reparaci na podkladě homologní rekombinace, pomocí inhibitoru Mirin. Uvádíte, že v klinické praxi terapie nádorů se používá několik inhibitorů DNA reparace. Můžete uvést jejich celkový přehled a které typy DNA reparace a druhy nádorů ovlivňují?
- 5) V kapitole Výsledky a Diskuze, v podkapitole 4.5. Nepublikovaná studie na modelu kolorektálního karcinomu rezistentnímu vůči účinku 5-fluorouracilu zkoumáte roli reparace na podkladě homologní rekombinace v této rezistenci. Naznačujete, že inhibitory homologní rekombinace budou klíčovými při překonání rezistence vůči chemoterapii, nebo stejně důležitými jako inhibitory dalších druhů reparace?

Závěr: Disertace je prezentována třemi původními pracemi, z nichž jedna je prvoautorská, publikovaná v časopise s faktorem impaktu IF 2,954. Disertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci, a proto doporučuji udělení titulu „Ph.D.“.

Posudek vypracován: 29. 8. 2023

Prof. MUDr. Marie Černá, DrSc.
Ústav lékařské genetiky
3. LF UK