

Posudek disertační práce Mgr. Andrey Čumové

Studentka Mgr. Andrea Čumová vypracovala disertační práci s názvem: „Molekulární mechanismy senzitivity a rezistence v chemoterapii nejčastějších solidních nádorů“ na téma výzkumu rezistence na konvenční chemoterapeutika u solidních karcinomů a to především z hlediska genů reparace DNA. Práce je napsána v anglickém jazyce.

Téma je dobře zvolené a aktuální. Reparace poškozené DNA jsou jedním z klíčových mechanismů rezistence nádorů na léčbu. Důsledkem rezistence nádorů je relaps onemocnění a zhoršená prognóza pacientů. Predikované pětileté přežití u metastatického kolorektálního karcinomu v USA pro rok 2023 je jen 14%, přičemž metastázy jsou zodpovědné až za 90% všech onkologických úmrtí. Proto je důležité zkoumat nové možnosti biomarkerů rizika, prognózy a predikce výsledků léčby pacientů. Dokladem aktuálnosti tématu je publikační aktivita studentky v zahraničních impaktovaných časopisech. Andrea Čumová publikovala celkem tři původní články přímo spojené s tématem disertační práce, dva přehledové články a dále jeden článek s tématem nesouvisející s celkovým impaktním faktorem 26. První autorkou je u jednoho původního článku v časopise *Mutagenesis* s impaktním faktorem 3,0 a u přehledového článku v časopise *Cancers* s impaktním faktorem 6,6. Celkem má studentka na Web of Science 289 citací a H-index 5.

Disertace je koncipována jako komentovaný soubor pěti původních prací. Jedná se o tři publikované články (v prvním je studentka první autorkou, v dalších dvou je spoluautorem), jeden rukopis odeslaný do časopisu a jednu dosud nepublikovanou studii (rukopis v přípravě). Členění disertace je standardní. Číslovaná část začíná Obsahem a Seznamem zkratk. Následuje Abstrakt v anglické a české verzi. Poté následuje anglicky psaná část dělená na Úvod, Cíle, Materiál a metody, Výsledky a diskusi, Závěr a Literaturu. Tato část bez literatury má 59 stran. Následuje soupis Publikační aktivity a Přílohy. Příloha 1 obsahuje dosud nepublikovaná data použitá v páté studii. Příloha 2 obsahuje tři publikované původní články, dva přehledové články a jednu práci odeslanou do časopisu.

V práci se studentka zaměřila na studium některých z nejčastějších solidních nádorů, které jsou charakteristické častým výskytem chemoresistence a vysokou mírou rekurence: karcinom prsu, kolorekta a ovarií. Téma chemoresistence a odpovědi buněk na poškození DNA je nosnou ideou celé disertace. V práci jsou vhodně spojeny metody studia biomarkerů na vzorcích od pacientů se studii *in vitro* a *in vivo*. Jednotlivá zpracovávaná témata jsou poměrně nesourodá, avšak studentce se je podařilo propojit do uceleného souboru, který dává představu o možnostech studia biomarkerů rezistence a přispívá k pochopení molekulárních mechanismů chemoterapeutické rezistence a senzitivity u vybraných solidních nádorů. Spektrum použitých metod je velmi široké. Za všechny jmenuji detekci polymorfismů pomocí alelově specifické PCR, real-time PCR mRNA i mikro RNA, western blotting, vytvoření resistantních linií a jejich opětovnou resensibilizaci pomocí inhibitoru Mirinu a *in vitro* metody hodnocení proliferace a migrace. Výsledky práce jsou velice přínosné. Dokladem toho je již zmiňovaná publikační aktivita. Studentka zkoumala DNA reparace a jejich úlohu v resistenci, našla mimo jiné nové biomarkery prognózy pacientek s karcinomem prsu

léčených hormonální terapií a přispěla k objasnění molekulárních mechanismů resistance k chemoterapeutikům skrze gen homologní rekombinace MRE11 u buněčných linií karcinomu kolorekta a ovarií. Některé z těchto výsledků mají zcela jistě potenciál i pro budoucí využití v klinické praxi.

Po formální stránce nemám k práci zásadní připomínky. Jedinou výtkou je nízká kvalita některých obrázků a malá velikost písma v popiscích (např. Obr. 10, 18, 19). V popisu Obr. 11C je chybně uveden objem nádoru místo hmotnosti. Obsahově je práce vyvážená, rozsahem nadprůměrná, avšak nedostatek vidím v nedostatečném zdůraznění vlastního přispění studentky k jednotlivým pracím. Pouze jediná publikace, jež je součástí této komentované disertace, je prvoautorská, v ostatních je studentka spoluautorkou. Z tohoto důvodu mohlo být více rozvedeno, které části práce byly provedeny studentkou nebo se na nich podílela a které nikoli. Součástí komentované části disertace mohly být i přehledové články, v případě článku v *Cancers* je studentka dokonce první autorkou a tento článek tematicky zapadá do schématu celé práce. Neobvykle působí členění Diskuse a Závěru do částí podle použitých článků, což je na škodu plynulosti čtení a nepůsobí uceleným dojmem.

K disertační práci mám následující dotazy a připomínky:

- 1) Mohla byste uvést, které metodiky a postupy, které přispěly k tvorbě disertační práce, jste prováděla osobně?
- 2) V diskusi k rukopisu 1 uvádíte, že délka telomer v lymfocytech pacientek s karcinomem prsu souvisela s rizikem vzniku karcinomu a s polymorfismem v genu hTERT. Souvisí nějak délka telomer s DNA reparačním mechanismem?
- 3) Uvádíte, že oxaliplatina je důležitou součástí léčebných režimů kolorektálního karcinomu. Působením miR-140 zvyšujete sensitivitu buněčných linií léčených oxaliplatinou v monoterapii. Používá se oxaliplatina v monoterapii i v klinické praxi?
- 4) V nepublikované studii 5 jste našli deregulaci 69 z 88 DNA reparačních genů. Současně exprese 9 genů byla signifikantně asociována s různými prognostickými ukazateli v databázi TCGA. Vhodnější by však bylo použít pro validaci v TCGA pouze jednu klinickou charakteristiku (např. přežívání bez relapsu rozdělené podle mediánu exprese či některou jinou metodou).

Závěrem mohu říci, že Mgr. Andrea Čumová prokázala velmi dobrou orientaci ve studované problematice a předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci. Výsledky publikovala v kvalitních impaktovaných zahraničních časopisech. Po formální stránce je práce na vysoké úrovni, obsahově velmi dobrá a rozsáhlá. Zpracované téma lékové resistance je vysoce aktuální, získané výsledky jsou originální a obsahují zásadní poznatky využitelné k dalšímu rozvoji daného oboru. Práci proto hodnotím kladně a mohu prohlásit, že splňuje všechny předpoklady k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Praze dne 5. 9. 2023

Mgr. Viktor Hlaváč, Ph.D.
Oddělení toxikogenomiky, Státní zdravotní ústav