

RNDr. Veronika Benson, Ph.D.

Laboratoř molekulární biologie a imunologie

Mikrobiologický ústav AV ČR, v.v.i.

Vídeňská 1083

142 20 Praha 4

Oponentský posudek disertační práce RNDr. Pavla Dvořáka s názvem „Studium signálních drah modulujících mnohočetnou lékovou rezistenci“

RNDr. Pavel Dvořák předložil k oponentuře disertační práci, která se zabývá mnohočetnou lékovou rezistencí nádorových buněk různého původu ke konvenční léčbě. Popsané přístupy ke studiu lékové rezistence jsou komplexní charakterizace rodiny ABC transportérů a analýza chromosomálních abnormalit.

Disertační práce má celkem 108 stran a je členěna na 7 kapitol zahrnujících jak popis současného stavu vědy v dané oblasti, tak i výsledky vlastní práce, které jsou ve formě pěti komentovaných publikací. Součástí práce je seznam citované literatury se 40 odkazy a seznamy vědeckých publikací, na kterých se autor podílel. Práce má dobrou grafickou úroveň, je psána odborně, avšak čtivě a gramaticky správně. Autor používá správnou terminologii a důsledně se odkazuje na použitou literaturu. Po stránce kvality vlastního výzkumu lze mít k práci výhradu spočívající v tematické nejednotnosti. Nicméně autor se snaží o co nejlogičtější spojení jednotlivých projektů a jejich kvalita je podpořena jejich publikováním v recenzovaných časopisech.

Aktuálnost zvoleného tématu

Vývoj nových markerů lékové rezistence onkologických pacientů je vzhledem k incidenci těchto onemocnění v naší společnosti nepochybně důležitý. Předložená práce je dobře zasazena do současné potřeby výzkumu. Autor se dobře orientuje v dané problematice. Práce obsahuje delší úvod zejména z oblasti ABC transportérů. Autor disponuje širokým všeobecným přehledem, což dokládá publikování řady příspěvků s různým námětem a sepsání přehledného článku o léčbě CML tyrosin-kinázovými inhibitory.

Cíle disertační práce, zvolené metody a výsledky

Práce je velmi široce zaměřena, cíle jsou poměrně různorodé. Je to dané charakterem práce - kompilací pěti článků s různou problematikou. Práce tedy celkově nepůsobí kompaktně. Chybí mi sledování experimentální linie, která by propojila jednotlivé projekty. Metodické přístupy nejsou početné, práce je založena na PCR, FISH a statistice. Nicméně použité metodiky naprosto postačují

pro generování zajímavých výsledků. Výsledky jsou jasně popsány, diskutovány a publikovány v recenzovaných časopisech.

Komentář:

Práce se nevěnuje "signálním drahám" jak je uvedeno v názvu, ale detekci abnormalit na chromozomální a mRNA úrovni.

Nesouhlasím tedy s tvrzením uvedeným na straně 96 " Předkládaná dizertační práce se zaměřila na studium nefyziologické aktivace úzce spojených signálních drah PI3K/AKT a RAS (MAPK) ... "

Zahrnutí těchto signálních drah lze očekávat na základě exprese ABC genů a FISH profilů, ale tyto hypotézy se musí doložit studiem specifických komponent dotčené signální dráhy. Samotná dráha PI3K/Akt je zmíněna pouze v úvodu jako aktivní dráha spojená s vysokou expresí ABC transportérů u nádorových kmenových buněk. Charakter dizertační práce mnohem lépe vystihuje shrnutí/závěr na straně 97 "... předkládaná dizertační práce zkoumala genetické pozadí mechanismů souvisejících se vznikem rezistence nádorových buněk na chemoterapeutickou léčbu na dvou různých buněčných úrovních - úrovni nukleových kyselin a úrovni chromosomů."

Splnění podmínek samostatné tvůrčí vědecké práce

RNDr. Dvořák má 14 přijatých publikací, z toho 9 v časopise s IF.

Předložená disertační práce je souborem pěti článků a jako celek splňuje podmínky samostatné tvůrčí vědecké práce včetně původních výsledků autora. Předložené výsledky byly publikovány ve čtyřech impaktovaných časopisech a jednom národním časopise. Všech pět prací jsou práce prvoautorské.

Závěr

Na základě posouzení předložené práce z hlediska její vědecké úrovně, přístupu řešení a výsledků, konstatuji, že **práce splňuje požadavky kladené na disertační práci**. Nedostatky uvedené v posudku nesnižují celkovou kvalitu disertace. Z výše uvedených důvodů vřele **doporučuji disertační práci RNDr. Pavla Dvořáka k obhajobě**.

Otázky:

1. Jakým způsobem bude možné využít ABC profily v praxi? Bude možné při diagnóze onemocnění nebo při monitorování jeho průběhu usoudit na MDR a modifikovat stávající léčebný protokol?
2. Jsou známy cytogenetické abnormality, které přímo/nepřímo ovlivňují pattern ABC transportérů?
3. Jaká je exprese ABC transportérů u hematologických malignit? Jsou zde stejně důležité jako u solidních nádorů nebo zde převažují jiné (lepší) markery lékové rezistence?

4. Cytogenetické vyšetření je důležitý přístup v diagnóze a sledování vývoje hematologických malignit. Jak je to s jeho využitím u solidních nádorů. Čím je zde dáno jeho menší využití?

V Praze, 20. dubna 2017

Vukomika Benštn