

## Oponentní posudek disertační práce

<b>Uchazeč:</b>	<b>Mgr. Pavlína Cicková</b>
<b>Název disertační práce:</b>	<b>Methods for predicting drug side effects <i>in silico</i></b>
<b>Oponent:</b>	<b>doc. RNDr. Karel Berka, Ph.D.</b>
<b>Pracoviště opoenta:</b>	<b>Katedra fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci</b>

Oponent se v posudku vyjádří dle Studijního a zkušebního řádu VUT zejména:

- a) k aktuálnosti tématu disertační práce,
  - b) zda disertační práce splnila stanovený cíl,
  - c) k postupu řešení problému a k výsledkům disertační práce s uvedením konkrétního přínosu doktoranda,
  - d) k významu pro praxi nebo rozvoj oboru,
  - e) k formální úpravě disertační práce a její jazykové úrovni,
  - f) zda disertační práce splňuje podmínky uvedené v § 47 odst. 4 zákona,
  - g) zda student prokázal nebo neprokázal tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu a zda práce splňuje nebo nesplňuje požadavky standardně kladené na disertační práce v daném oboru. Bez tohoto závěru je posudek neplatný.
- Ke každému z níže uvedených bodů je nutno doplnit stručný komentář.

### Ad a) Aktuálnost tématu disertační práce

Téma disertační práce je **velmi aktuální**.

Komentář:  
Práce se zabývá tematikou objevování léčiv *in silico* s pomocí strojového učení, která v současné době zažívá nebývalý rozvoj. Zaměřuje se na studium vztahu mezi molekulami léčiv a s nimi spojenými nežádoucími vedlejšími účinky, což je téma, které je nové a zajímavé. Zkoumá je pomocí analýzy dostupných veřejných dat pomocí KNIME workflow, což je moderní způsob, jak vést reprodukovatelné analýzy ve výpočetní biologii a bioinformatice.

#### Ad b) Splnění stanoveného cíle disertační práce

Cíl disertační práce byl **částečně splněn**.

Komentář:

V práci je představen nástroj využívající strojové učení ke studiu vztahu mezi strukturami léčiv a jejich nežádoucími vedlejšími účinky, což bylo deklarováno jako cíl práce a tento cíl byl tedy splněn.

Nicméně chybí pověstná třešnička na dortu – aplikace nástroje na neznámé molekuly mimo původní dataset s predikcí možných vedlejších účinků s kvalitativním indikátorem. Taková aplikace by pak mohla fungovat coby upozornění, které vedlejší účinky očekávat pro látku při provádění klinických zkoušek.

#### Ad c) Postup řešení problému a výsledky disertační práce s uvedením konkrétního přínosu doktoranda

Postup řešení problému a výsledky disertační práce jsou **nadprůměrné**.

Komentář:

Autorka odvedla velkou práci v přípravě velkého množství workflow zpracovávající jednotlivé aspekty práce s daty o léčivech i jejich vedlejšími účinky. Škoda jen, že ve výsledkové části pak chybí i hlubší diskuze získaných dat a toho, co znamenají. Více viz dotazy.

#### Ad d) Význam pro praxi nebo rozvoj oboru

Význam pro praxi nebo rozvoj oboru je **průměrný**.

Komentář:

Práce uváděná v disertaci nebyla nikde publikována, což při její kvalitě je docela škoda, zvláště v situaci, kdy autorka již publikovala 5 peer-review článků (z toho 1 prvoautorský) a dalších několik konferenčních příspěvků s podobnou tematikou, které již posbíraly přes 77 citací, což je u doktoranda velice slušný počet.

#### Ad e) Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň

Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň je **vynikající**.

Komentář:

Disertační práce má více než 100 stran a více než 110 referencí a je psána výbornou angličtinou. Formální chyby jsem si všiml jen na str. 26, kde jsou k vidění hned tři rozdílné citační styly, ale je to naprosto osamocená a minoritní chyba.

#### Ad f) Disertační práce splňuje podmínky uvedené v § 47 odst. 4 zákona

Disertační práce podmínky uvedené v § 47 odst. 4\*) zákona č. 111/1998 sb. o vysokých školách **splňuje**.

*(\*4) Studium se řádně ukončuje státní doktorskou zkouškou a obhajobou disertační práce, kterými se prokazuje schopnost a připravenost k samostatné činnosti v oblasti výzkumu nebo vývoje nebo k samostatné teoretické a tvůrčí umělecké činnosti. Disertační práce musí obsahovat původní a uveřejněné výsledky nebo výsledky přijaté k uveřejnění.*

#### Ad g) Prokázání tvůrčí schopnosti studenta v dané oblasti výzkumu a zda práce splňuje nebo nesplňuje požadavky standardně kladené na disertační práce v daném oboru.

Doktorand **prokázal** tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu a práce **splňuje** požadavky standardně kladené na disertační práce v daném oboru.

Komentář:

Celkové hodnocení:

Potvrzuji, že práce Mgr. Pavlíný Cickové **splňuje** požadavky kladené na disertační práce v oboru bioinformatiky.

Otázky oponenta:

1. V rámci filtrování pro tvorbu datasetu jste použili jen schválená nízkomolekulární léčiva se známými vedlejšími účinky. Nebylo by dobré dataset doplnit i o léčiva kvůli nežádoucím účinkům stažená z trhu?
2. Změnily by se výsledky pro vybraných 10 nejčastějších vedlejších účinků, pokud by nebyly vyfiltrovány jen jako velice běžné, nebo běžné vedlejší účinky a místo toho by se zavedlo vážení podle častosti vedlejších příznaků?
3. U grafů na Figure 4.9, 4.10, 4.12, 4.13, 4.15, 4.16 a 4.19 uvádíte, že jsou údajně vychýlena doprava. Je to pravda, nebo je to jen artefakt několika odlehlých hodnot? Navíc – co z této informace plyne? Jaký byste k těmto grafům doplnila hodnotící komentář, který v práci samotné chybí?
4. Často se uvádí, že nežádoucí účinky jsou způsobeny především interakcemi s jinými molekulárními cíli. Vidíte to ve svých údajích? Tj. vidíte, že by se vedlejší účinky zvyšovaly s počtem cílů?
5. Případně, jeví se některý molekulární cíl jako častější pro specifické nežádoucí účinky?
6. Mohly by se výsledné modely použít k sestavení prediktorů vedlejších účinků pro neznámé látky? Ideálně v podobě, kdy by k předpovídaným nežádoucím účinkům byla uvedena pravděpodobnost výskytu či výskytu nežádoucího účinku podle souboru modelů.

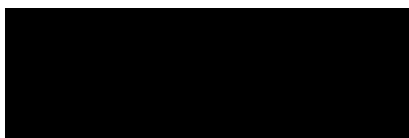
Disertační práci k obhajobě

doporučuji

nedoporučuji.

Dne: 27.09.2022

Podpis: .....



.....

doc. RNDr. Karel Berka, Ph.D.

Katedra fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci