

Oponentský posudek na disertační práci

Název: S100 proteiny u idiopatických střevních zánětů a kolorektálních neoplázií

Doktorant: MUDr. Paula Morávková

Školitel: doc. MUDr. Darina Kohoutová, Ph.D.

Disertační práce MUDr. Pauly Morávkové je zaměřena na detekci sérových koncentrací S100 proteinů u idiopatických střevních zánětů a kolorektálních neoplázií s možností jejich využití v predikci nebo časné diagnostiky těchto onemocnění. Předložena práce sestává ze 108 stran textu včetně použité literatury, přičemž vlastní práce autorky je popsána na 49 stranách. Práce obsahuje 183 literárních odkazů, z toho 67 z posledních pěti let, 17 tabulek a 9 grafů. Na prvních stránkách textu je uveden obsah práce a seznam použitých zkratk. V příloze práce lze najít kopii informovaného souhlasu pro pacienty a dále jsou zde připojené kopie 9 článků a 2 posterů věnovaných zvolenému tématu disertační práce. Autorka je prvním autorem 3 publikací, z toho 1 impaktovaného a 2 recenzovaných časopisů. Předložená disertační práce splňuje požadované členění s dostatečným počtem citací. Dělení jednotlivých kapitol je logické a přehledné, uvádí čtenáře stručně do problematiky vztahující se k tématu.

Zvolené téma považuji za aktuální a důležité. Za první, ve snaze snižování incidence a mortality kolorektálního karcinomu jsou neustále hledány nové biomarkery, které by umožnily časnou detekci nádoru a predikci jeho chování. Proteiny S100 představují potenciálně důležitou skupinu markerů, které by bylo možné použít v klinické praxi. Za druhé, S100 proteiny jsou spojovány s potenciálním přínosem v diferenciální diagnostice idiopatických střevních zánětů a zejména v monitorování aktivity a predikci relapsu onemocnění.

Metodika zpracování je detailně a srozumitelně popsána, doplněná přehlednými tabulkami a grafy. Určitou limitací metodiky vidím v nižším počtu pacientů v kontrolní skupině (9 pacientů) při stanovování proteinu S100A4 u pacientů s IBD (93 pacientů s Crohnovou chorobou a 16 jedinců s ulcerosní kolitidou). Mezi další nevýhody patří absence randomizace pacientů a nejasné údaje o vstupních (inkluzních) kritériích pro pacienty s IBD zařazovaných do výzkumu.

Práce MUDr. Morávkové potvrzuje významnou roli S100 proteinů jak v zánětlivých procesech idiopatických střevních zánětů, tak v procesech karcinogeneze kolorektálního karcinomu. Výsledky své práce konfrontuje s dosavadními poznatky z literatury a přináší nové informace z dané problematiky. Autorka mimo jiné upozorňuje na možnou souvislost zvýšených sérových koncentrací S100A4 proteinů u pacientů s postižením tlustého střeva idiopatickým střevním zánětem (IBD) a rizikem vzniku kolorektálního karcinomu asociovaného s IBD. Z nových poznatků přednesené práce

Ize zvýraznit konverzní vztah sérových koncentrací S100A6 proteinů s kolorektálním karcinomem a pozitivní korelaci sérových koncentrací proteinu S100P se stupněm diferenciací přítomného kolorektálního karcinomu.

I přes drobné chyby uvedené níže, předložená práce splňuje vysoké standardy tvorby disertační práce. Autorka prokázala schopnost tvorby vědecké práce a dobré orientace v celosvětových publikacích. Svou práci přispěla k rozšíření současných poznatků v oblasti S100 proteinů a úspěšně publikovala své poznatky v zahraničních periodikách.

Doporučuji disertační práci k obhajobě podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.

K práci mám několik připomínek:

1. v článku se vyskytuje několik překlepů, např. str. 3, řádek 23; str. 13, řádek 3; str. 27, řádek 3;
2. citace č.1 (GLOBOCAN 2012) týkající se celosvětové incidence a mortality CRC je zastaralá, aktuálně byla v r.2018 vydána nová statistická data týkající se epidemiologie nádorů (Ferlay J, et al. Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018. Lyon: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization; 2018).
Nutno však podotknout, že celosvětová incidence CRC zůstává oproti r. 2012 identická, CRC je 3. nejčastější nádor u mužů a 2. nejčastější nádor u žen.
3. seznam zkratk neobsahuje všechny zkratky uvedené v textu. Jedná se např. o zkratky BRAF, p53, TP53, TGFRB2, WnT.
4. v podkapitole 2.1.3. Role střevního mikrobiomu v patogeneze CRC je uvedeno málo citací a většina (přibližně 80 %) textu se vztahuje pouze k jedné citaci (č.20), která je navíc uváděna číselně po každé větě.
5. v textu chybí odkaz na obrázek 2.3.1.
6. v podkapitole 2.2. Idiopatické střevní záněty, autorka popisuje Montrealskou klasifikaci Crohnovy choroby, nicméně zde zcela chybí klasifikace ulcerosní kolitidy (Mayo klasifikace).
7. u endoskopických fotek ulcerosní kolitidy chybí endoskopické Mayo skóre.

Dotazy oponenta:

1. Jedním z cílů práce bylo určení asociace proteinů S100A8 a S100A9 v séru s kolorektální neoplázií. Tyto proteiny se podílejí na tvorbě kalprotektinu.

Byla zkoumána asociace těchto proteinů v séru s přítomností idiopatických střevních zánětů?

Lze je použít v klinické praxi?

2. Jaká byla vstupní kritéria k zařazení do studie pro pacienty s idiopatickými střevními záněty?
3. Jak si vysvětlujete, že zvýšená exprese proteinu S100A4 je stejná u pacientů s Crohnovou chorobou léčených biologickou léčbou a u pacientů bez biologické léčby?

Vypracoval:

prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.