

Oponetský posudek na disertační práci

Autor: MUDr. Pavel Wohl

Univerzita Karlova v Praze 1. lékařská fakulta

Název práce: Kolorektální karcinom – od patogeneze ke screeningu Kolorektální karcinogeneze u ulcerózní kolitidy s primární sklerózující cholangitidou a problematika screeningu kolorektálního karcinomu.

Studijní program: Doktorské studijní programy v biomedicině

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předložená disertační práce je věnována vysoce aktuální problematice týkající se studia vybraných aspektů patogeneze kolorektálního karcinomu u ulcerózní kolitidy a také primární sklerózující cholangitidy se současnou přítomností ulcerózní kolitidy.

Cílem první části práce bylo zhodnocení exprese vybraných slizničních markerů kolorektální karcinogeneze u pacientů s aktivní ulcerózní kolitidou, ulcerózní kolitidou v remisi, primární sklerózující cholangitidou s ulcerózní kolitidou, a také u pacientů po transplantaci jater pro PSC s UC. Výše uvedená exprese byla také sledována v kontrolním souboru.

Předmětem druhé studie bylo porovnání 4 screeningových programů kolorektálního karcinomu a optimalizace screeningu kolorektálního karcinomu pomocí Markovova modelu.

V teoretické části disertační práce autor komplexně zhodnotil současný pohled na kaskádu patofyziologických procesů podílejících se na vzniku kolorektálního karcinomu. Velice výstižně jsou zde popsány souvislosti mezi ulcerózní kolitidou, primární sklerózující cholangitidou a nádorovou transformací. V dané části disertační práce se autor také věnuje vybraným slizničním markerům u ulcerózní kolitidy a screeningu kolorektálního karcinomu, včetně současného pohledu na hodnocení jeho účinnosti.

Hypotézy a cíle disertační práce jsou jasně formulovány.

K dosažení cílů uvedených studií autor zvolil vhodné metodické postupy.

Histologické vyšetření vzorků a imunohistochemické hodnocení exprese p53, COX-2 a bcl-2 bylo hodnoceno standardně semikvantitativně dvěma nezávislými patologi. Zánětlivá aktivita byla hodnocena rovněž pomocí standardního skórovacího systému. Výsledky byly hodnoceny pomocí robustního Kruskalova-Wallisova testu a mnohonásobným porovnáním metodou Dunnové (Dunn's multiple comparison) s Bonferroniho korekcí. Pozitivita exprese epiteliálních markerů a jejich vztahů byla hodnocena pomocí Fisherova exaktního testu ($p < 0,05$). Vztah mezi proměnnými byl hodnocen pomocí Spearmanova testu.

Pro posouzení zdravotního a ekonomického dopadu screeningu KRCA byla použita simulace založená na Markovovu řetězci.

Uvedená práce přináší následující **prioritní** výsledky:

Byla zjištěná významně zvýšená exprese p53 v nedysplastické sliznici u pacientů PSC-UC ve srovnání s UCA, OLT, UCR a N, což může být známkou vyššího neoplastického potenciálu PSC. Statisticky

významná korelace byla zjištěna mezi přítomností PSC a expresí p53. Skupina OLT na rozdíl od PSC-UC. Dané výsledky by mohli podporovat hypotézu o patofyziologickém vlivu jater /PSC na p53-indukovanou kolorektální karcinogenezi. Rovněž korelace exprese COX-2 a p53, stejně jako zvýšená exprese bcl-2 u UCA proti N mohou podporovat hypotézu o vlivu zánětu na proces kolorektální karcinogeneze.

Podle uvedeného Markovova modelu je neefektivnější metodou snížení incidence KRCA strategie dvou koloskopií za život při jejich správném načasování.

Předložená práce je na vysoké úrovni, splňuje kritéria kladené na disertační práce.

○ vysoké úrovni předložené práce svědčí i doložené publikace autora v časopisech s IF:

WOHL, P., HUCL, T., DRASTICH, P., KAMENÁŘ, D., ŠPIČÁK, J., HONSOVÁ, E., STICOVÁ, E., LODEREROVÁ, A., MATOUS, J., HILL, M., WOHL, P., KUČERA, M. Epithelial markers of colorectal carcinogenesis in ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. World journal of gastroenterology. 2013, 19(14), 2234-2241. ISSN 1007- 9327. IF 2,433.

WOHL, P., BEDNARIK, M., WOHL, P., CERVENKA, M., ŠPIČÁK, J. Comparison of various strategies for colorectal cancer screening tests. European journal of gastroenterology and hepatology. 2011, 23(12), 1157-1164. ISSN 0954-691X. IF 1,598. KEIL, R. WASSERBAUER, M., ZÁDOROVÁ, Z., HAJER, J., DRASTICH, P., WOHL, P. ET AL. Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2016, 51(9), 1062-1068. ISSN: 0036-5521. IF 2,361.

BAJER, L., KVERKA, M., KOSTOVCIK, M., DVORAK, J., STEHLIKOVA, Z., BREZINA, J., WOHL, P., SPICAK, J., DRASTICH, P. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. World journal of gastroenterology. 2017, 23(25), 4548-4558. ISSN 1007-9327. IF 3,365

Na základě výše uvedených skutečností **doporučuji** předloženou práci k obhajobě.

V Olomouci dne 7.9.2018

Doc.MUDr.et.MVDr. Jozef Škarda,PhD
Ústav klinické a molekulární patologie LF UP a FNOL