

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Hradci Králové

ZÁZNAM O PRŮBĚHU OBHAJOBY DISERTAČNÍ PRÁCE

Název práce: Biologická charakteristika buněk kolorektálního karcinomu v modelech in vitro a její využití při individualizaci terapie

Jazyk práce: čeština

Student: MUDr. Stanislav John

Fakulta: Lékařská fakulta v Hradci Králové

Studijní program: Lékařská biologie

Vedoucí / školitel: prof. PharmDr. Emil Rudolf, Ph.D.

Oponent(i):

MUDr. Karel Čwierka - přítomen

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D. - nepřítomen

Předseda komise: prof. PharmDr. Emil Rudolf, Ph.D. (přítomen)

Členové komise:

| | |
|---|------------|
| prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc. | přítomen |
| doc. RNDr. Pavla Jendelová, Ph.D. | přítomna |
| RNDr. Věra Králová, Ph.D. | přítomna |
| doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. | přítomen |
| prof. MUDr. Lenka Skálová, Ph.D. | přítomna |
| doc. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D. | nepřítomen |

Datum obhajoby: 27. 8. 2019

Průběh obhajoby: Obhajobu zahájil prof. PharmDr. Emil Rudolf, Ph.D. Představil členy komise a přítomného oponenta, jako skrutátor byl ustanoven doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. Poté předal vedení obhajoby prof. MUDr. RNDr. Miroslavu Červinkovi, CSc. Prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc. představil MUDr. Stanislava Johna, prof. PharmDr. Emil Rudolf, Ph.D. přednesl stanovisko školitele, předsedy oborové rady a vedoucího pracoviště a doporučil práci k obhajobě.

Potom MUDr. Stanislav John představil svoji prezentaci. Po jejím skončení přečetl svůj doporučující posudek oponent MUDr. Karel Čwierka. Prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc přednesl posudek nepřítomného oponenta doc. MUDr. Igora Kisse, Ph.D.

Student zodpověděl následující dotazy oponentů:

1. MUDr. Karel Čwierka: Naznačují výsledky práce, že by bylo vhodné podrobněji sledovat účinek navýšení koncentrace irinotekanu cestou regionálního/intraarteriálního podání?
Odpověď studenta: Intraarteriální podání léčiva bylo testováno pouze z hlediska lokální terapie, umožňuje lokálně zvýšit dávku podávaného léčiva. Je známo, že s vyšší dávkou léčiva se zvyšuje jeho účinnost, ale také bohužel intenzita nežádoucích vedlejších účinků, a toto platí i pro intraarteriální formu podání léku. Otázka souvisí i s individuální schopností pacienta metabolizovat irinotekan v játrech. Nežádoucí účinky irinoteknu na gastrointestinální trakt souvisejí také se střevním mikrobiomem pacienta, což je poměrně nové a intenzivní pole

výzkumu. Vždy je však třeba zvážit dávku léčiva vzhledem k individuální odpovědi konkrétního pacienta na léčbu.

2. MUDr. Karel Čwierka: Má některý ze studovaných parametrů potenciál sloužit v budoucnu jako prediktivní znak pro protinádorový účinek nebo riziko toxicity?
Odpověď studenta: Praktické klinické využití inhibitorů signálních molekul zmíněných v práci není zatím známo, řada molekul je však předmětem prvních fází klinických studií. Pro případné praktické využití bude třeba do větších podrobností prozkoumat důsledky signalizací na úrovni celého organismu. Protein p38 by podle dostupné literatury mohl sloužit spíše jako ukazatel odpovědi na léčbu, zatím však neprobíhají odpovídající klinické zkoušky. U proteinu p53 komplikuje jeho využití komplexní povaha interakcí, kterých se zúčastní. stále nemáme plné pochopení detailů jeho funkce v buňkách, výzkum je komplikován i faktem, že gen pro p53 se obtížně vnáší do nádorových buněk.
3. Odpovědi na otázku č. 1 prvního oponenta student již částečně zodpověděl i otázku č. 1 druhého oponenta. Prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc. za druhého oponenta vznesl otázku k doplnění této problematiky, týkající e možností klinického využití checkpoint inhibitorů.
Odpověď studenta: Využití checkpoint inhibitorů v klinické praxi vyžaduje, abychom poznali do detailů signalizaci s nimi spojenou nejen v nádorových, ale i v normálních buňkách. Přestože již mnoho práce bylo vykonáno, tato signalizace je komplexní záležitost a praktické využití checkpoint inhibitorů bude otázkou vzdálenější budoucnosti.

Prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc. poté otevřel všeobecnou diskusi. Student reagoval na následující dotazy a připomínky:

1. Doc. RNDr. Pavla Jendelová, Ph.D. : Existuje snaha o vývoj cíleného nosiče léčiva, který by pomohl snížit jeho toxicitu a závažnost nežádoucích účinků? Odpověď studenta: Ano, v případě irinotekanu byla pro klinické použití schválena lipozomová forma léčiva. V práci studenta však nebyla testována, protože by dále rozšířila práci o problematiku interakce lipozomální formy s příslušnými membránovými receptory a mechanismu přenosu do buňky. Obecně lze říci, že je vhodné navázat léčivo na takový ligand, který umožňuje selektivně zacílit účinnou molekulu na nádorové buňky, u kolorektálního karcinomu se toto zatím nevyužívá.
2. Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D. zdůrazňuje přínos spolupráce klinického a teoretického pracoviště a výhody spojení obojího přístupu v jedné osobě lékaře a výzkumníka.
3. Doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.: Jsou pro použité buněčné linie k dispozici údaje o případném rozdílu v intenzitě metabolismu irinotekanu? Odpověď studenta: V dostupné literatuře tyto údaje nejsou, v rámci předkládané práce nebyla intenzita metabolismu testována. Existuje korelace mezi intenzitou proliferace a protinádorovým účinkem irinotekanu, čím intenzivněji buňky proliferují, tím účinnější je léčivo. Dostupné poznatky o metabolismu irinotekanu pocházejí z klinických studií a popisují jaterní metabolismus léčiva.
4. Prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka: Jaké jsou nejnovější poznatky ve výzkumu střevního mikrobiomu a možnosti jeho ovlivnění v souvislosti s kolorektálním karcinomem? Odpověď studenta: Existují snahy o ovlivnění střevního mikrobiomu dietou. Střevní mikrobiom souvisí s výskytem kolorektálního karcinomu dvěma způsoby. Za prvé přímo ovlivňuje sliznici střeva, za druhé ovlivňuje fungování imunitního systému, zkoumá se tedy i vliv mikrobiomu na imunoterapii nádorů střeva.

V následné neveřejné části byla obhajoba MUDr. Stanislava Johna vyhodnocena a komise na základě hlasování aklamací doporučila udělení titulu Ph.D. (pro hodnocení „prospěl“ hlasovalo 6 z 6 přítomných členů komise).

Výsledek obhajoby: Prospěl

Podpis zapisovatele: RNDr. Věra Králová, Ph.D.

prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc.
Předsedající komise