

## **Posudek disertační práce MUDr. Ondřeje Šorejse: „Prognostické a prediktivní faktory u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem léčených cílenou léčbou“**

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D.

Onkologická a radioterapeutická klinika LFUK a FN Plzeň

Disertační práce MUDr. Ondřeje Šorejse se zabývá aktuální problematikou, identifikací prognostických a prediktivních markerů u pacientů, jimž byla podána cílená léčba na základě DNA prediktorů (skupina léčená anti-EGFR rAb), které však u části nemocných ne zcela korespondují s očekávaným léčebným efektem. Jako potenciální nové prediktory jsou testovány molekuly mikroRNA. Stanovení bylo provedeno ve tkáňových vzorcích metastatického kolorektálního karcinomu. Identifikace dalších prediktorů je do budoucna předpokládanou cestou k individualizaci a zefektivnění léčby. Téma disertační práce tak koresponduje se současnými trendy.

Cíle disertační práce jsou jasně formulovány:

1. zhodnocení možné asociace mezi dysregulací miR-126 a rmiR-664 v nádoru a efektem léčby chemoterapií a bevacizumabem u pacientů s mCRC.
2. zhodnocení možné asociace mezi dysregulací rmiR-125b, let-7c, miR-99a, miR-17, miR-143 a rmiR-145 v nádoru a efektem léčby chemoterapií a anti-EGFR protilátkami u pacientů s mCRC.

Disertační práce má celkem 146 stran včetně seznamu použitých literárních citací (277 odkazů). Práce má formu výkladu aktuálního pohledu na problematiku epidemiologie, diagnostiky a léčby metastatického kolorektálního karcinomu včetně molekulární patogeneze a role molekul mikroRNA (teoretická část). Následují metodické postupy. Výsledková část a diskuse zahrnují hodnocení exprese vybraných molekul mikroRNA a to vztahy exprese v nádorové, kontrolní a metastatické tkáni a vztahy exprese s klinicko-patologickými hodnotami včetně grafii přežití. Uvedené výsledky byly publikovány ve dvou článcích, oba v časopisech s IF, kdy předkladatel disertační práce je členem autorského týmu.

Příloha obsahuje seznam přednášek a publikací MUDr. Ondřeje Šorejse. V době doktorského studia publikoval 1 článek prvoautorově. Dále je členem autorského týmu u 13 publikací z toho 9 v časopisech s IF. Všechny články mají vztah k onkologické problematice.

Nejpříznivějšími výsledky práce je identifikace potenciálních prediktorů léčby. Na základě zjištění, že down-regulace rmiR-126-3p v nádorové tkáni mCRC signifikantně koreluje s nepříznivým léčebným efektem léčebné kombinace chemoterapie a bevacizumabu. A dále zjištění, že down-regulace rmiR-125b a let-7c a up-regulace rmiR-17 v nádorové tkáni mCRC s wtRAS jsou ve vztahu k nepříznivé léčebné odpovědi kombinace chemoterapie a anti-EGFR cílené léčby, by po dalším ověření uvedené mikroRNA mohly být součástí expresního panelu pro hodnocení predikce efektu léčby.

Rovněž kvituji snahu hodnotit homogenní skupiny pacientů z hlediska klinicko-patologických charakteristik a léčby a hodnocení velkého množství relevantních parametrů.

#### Připomínky

V textu práce jsem nenalezl část, popisující na základě jakých zdrojů, byly stanovované mikroRNA vybrány.

Teoretická část obsahuje důkladný a pečlivý popis epidemiologie, screeningu, molekulární patogeneze, diagnostiky a léčebných modalit, prediktorů léčby pacientů s mCRC, nicméně z mého pohledu vzhledem k tématu a výsledkům práce je rozsah kapitol nevyvážený, větší důraz by měl být dán na molekulární patogenezi, úlohu molekul mikroRNA a potenciál využití stanovení jak v tkáni, tak v plazmě.

#### Dotazy

Mezi důležité cíle, jejichž hladinu exprese miR-125b snižuje, patří mRNA tumor-supresorového genu 1P53. Zároveň jste ve vaší studii pozorovali významnou down-regulaci miR-125b v nádorové tkáni. Jaké možné vysvětlení byste měl pro tento pozorovaný výsledek?

Kde vidíte potenciální uplatnění prognostických a prediktivních markerů ze skupiny mikroRNA stanovovaných ve tkáni a kde stanovovaných v plazmě?

#### Závěr

Předkládaná práce vytváří homogenní celek, je čtivá, přehledně členěná, dávající ucelený přehled o diagnostice a léčbě mCRC. Cíle práce jsou konkrétně definovány a výsledky jasně popsány s odpovědí na definované cíle. Práce přináší relevantní poznatky ke studovanému tématu.

Práce splňuje požadavky kladené na disertační práci a doporučuji ji tedy k obhajobě k získání akademického titulu Ph.D. dle §47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Doc. RNDr. Martin Pešta, Ph.D.

Ústav biologie

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni

Alej svobody 76,301 66 Plzeň

Tel: 377593261

E-mail: martin.pesta@lfp.cuni.cz

V Plzni, dne 30. 11. 2021