Oponentský posudek disertační práce:

MUDr. Natália Jančárková

Genetické aspekty sporadického ovariálního karcinomu

Předložená disertační práce je zaměřena zejména na odhalení cytogenetických aberací, které by charakterizovaly skupiny vybraných gynekologických malignit, konkrétně sporadické ovariální karcinomy a karcinomy děložního hrdla. Součástí práce je hodnocení klinických, histopatologických a dalších molekulárních parametrů ve vzájemných vztazích a ve vztahu k nalezeným chromozomálním přestavbám s cílem najít marker(y), který by měl prognostický význam.

Obecně se dá říci, že téma je aktuální neboť existuje řada prací, které se touto tématikou zabývají a zároveň velmi komplikované neboť solidní nádory jsou doprovázeny značným počtem rozmanitých chromozomálních přestaveb. Dosavadní práce přinášejí rozporuplné údaje a nevedly doposud k zjištění prognostických faktorů na chromozomální nebo molekulární úrovni. V oblasti sporadických ovariálních karcinomů a karcinomů děložního hrdla se dosud nepodařilo identifikovat změny, které by charakterizovaly proces karcinogeneze těchto nádorů tak, jako se to zdařilo např. v případě vzniku a progrese kolorektálních karcinomů. Význam těchto prací spočívá v tom, že vytipování oblasti chromosomu zahrnuté v procesu karcinogeneze těchto nádorů umožní další molekulárně genetickou analýzu s případnou identifikací genů, jejichž mutace jsou příčinou vzniku nádoru.

Předložená práce je zpracována klasickou formou, obsahuje 81 stran textu včetně literatury a 36 stran tabulek a obrázků ve formě příloh. Je členěna tradičně do několika kapitol: Úvod, Přehled současného stavu problematiky, Cíle práce, Materiál a metodika, Výsledky, Diskuze, Závěr, Souhrn, Seznam použitých zkratek, Literatura, Vlastní publikace a Přílohy. Výsledky autorka prezentovala v 6 publikacích, 4x je první autorkou, 2 práce jsou publikovány v časopisech s IF. Zpracování jednotlivých kapitol jasně ukazuje, že dr. Jančárková je hluboce ponořena do zvolené problematiky. V úvodu zasvěceně předkládá současné poznatky o sporadických i hereditárních ovariálních karcinomech a karcinomech děložního hrdla. Jsou velmi přehledně uspořádané a neopomíjejí žádný aspekt týkající se nemocných pacientek. Přehledně uspořádané jsou i ostatní kapitoly, cíle jsou jasně stanoveny v podobě formulace dvou hypotéz, zvolené metody odpovídají standardním postupům cytogenetických laboratoří a nechybí statistické hodnocení, které je pro tuto práci zásadní.

Po formální stránce není co vytknout, pouze na str. 42 nesouhlasí tab. 4.1. a 4.2. s textem (jsou přehozené).

V práci byla získána celá řada výsledků, z nichž některé potvrzují literární údaje a svědčí o komplikovanosti problému, zároveň však byl zjištěn výskyt aberací unikátních. Zdá se, že každý nádor je skutečně individuální. Z některých nově zjištěných aberací je pozoruhodný zejména nález delece 22q ve skupině ovariálních karcinomů, který je v literatuře uváděn vzácně a v této práci se vyskytl ve 36% případů. V případě první hypotézy autorka uzavírá, že na podkladě rozdílných nálezů u cervikálních a ovariálních karcinomů lze předpokládat rozdílný proces karcinogeneze u obou skupin nádorů. Předpoklad stanovený ve druhé hypotéze, tj. signifikantní závislost mezi chromozomálními přestavbami a skupinou vybraných parametrů (klinické, histologické a další molekulární parametry) se nepotvrdil, kromě významnějších cytogenetických nálezů u mladších žen. Statisticky významné závislosti byly zjištěny mezi některými histologickými a klinickými parametry.
Získané výsledky autorka diskutuje z různých pohledů včetně konfrontace s literárními údaji.

Autorce bych ráda položila tuto otázku:

1) Jsou v oblasti chromosomu 22q známy geny, které by mohly souviset s nádorovým bujením, tj. souvisejí s regulací buněčného cyklu nebo s opravnými procesy buňky?

Závěr: Autorka zvolila nelehkou problematiku, předložila kvalitní práci a podala přesvědčivý důkaz, že je schopna vědecky pracovat, zhodnotit výsledky a konfrontovat je s nejnovějšími poznatky daného oboru. Oceňuji zejména některé nové nálezy, které mohou usměrnit další výzkum v této oblasti, pracnost a celkovou profesionální presentaci práce.
Doporučuji proto jednoznačně přijmout předloženou disertační práce k obhajobě, na jejímž základě by měl být autorce udělen titul Ph.D.

V Praze 28.7.2008

Doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.
Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN