

Doc. MUDr. Bohuslav Matouš, CSc.

Oponentský posudek dizertační práce MUDr.,Mgr. Cyrila Šálka: „Detekce genových variací ve vybraných onkogenech a tumor supresorových genech jako markerů časných stadií karcinomu slinivky břišní“

Předložená dizertační práce MUDr.,Mgr. Cyrila Šálka zpracovává velmi aktuální problematiku časně diagnostiky karcinomu pankreatu. Téma je o to více aktuální vzhledem ke stoupající incidenci tohoto onemocnění a stále infaustní prognóze.

Dizertační práce má celkem 106 stránek. Po nezbytném úvodu následuje autorem velmi přehledně a úplně zpracován současný stav problematiky a to jak z hlediska epidemiologie karcinomu slinivky břišní, tak i jeho histologického členění, rizikových faktorů a molekulární genetiky. Úvod je doplněn 78 citacemi, z nichž ty pojednávající o molekulárně-genetických aspektech karcinomu pankreatu jsou recentní. Další citace literatury jsou u jednotlivých publikovaných prací.

Jako cíle své dizertace si Dr. Šálek stanovil tři základní okruhy.

1. studovat četnost mutací v onkogenu KRAS, tumor supresorovém genu p53 a alelických ztrát na chromosomech 9p a 18q. DNA pro tyto studie získává z materiálů endosonograficky navigované tenkojehlové biopsie z tkáně karcinomu pankreatu. Jako kontrolní skupinu zvolil nemocné s chronickou pankreatitidou, která je považována za možnou prekancerózu.
2. dalším cílem práce byla optimalizace molekulárně-genetických metod ke zpřesnění diagnostiky karcinomu pankreatu.
3. zhodnocení možného prognostického významu sledovaných mutací a alelických ztrát (LOH)

Výsledky práce jsou prezentované třemi publikacemi, dvěma v zahraničních recenzovaných časopisech s IF. ( World Journal of Gastroenterology a Anticancer Research)a jedna v českém periodiku Folia Gastroenterologica et Hepatologica. U všech je Dr Šálek prvním autorem.

Vzhledem k tomu, že práce prošla mezinárodní oponenturou prestižních odborných časopisů, není pochybnosti o její kvalitě a oponentovi nezbyvá velký prostor k hodnocení.

Práce publikovaná ve Folia Gastro et Hepatologica představuje nezbytný pilotní projekt celé studie na kterém byly vyzkoušeny a optimalizovány primery pro PCR, fyzikální podmínky pro mutační analýzu metodou kapilární elektroforézy.

Ve druhé práci autor na souboru 101 pacientů, z nichž 81 mělo verifikovaný karcinom slinivky břišní a 20 s prokázanou chronickou pankreatitidu, analyzuje přítomnost mutací v KRAS a p53. U 66 vzorků byla vyšetřena ztráta heterozygosity.

Třetí práce popisuje možný prognostický význam stanovení mutací a zároveň konstatuje že žádný ze sledovaných markerů není možné individuálně použít k odhadu prognózy onemocnění.


Z dosažených výsledků si nejvíce cením průkazu 100% specifity nálezu mutace KRAS pro nádorovou tkáň. Nižší specifita s relativně vysokou sensitivitou u vyšetření ztráty heterozygosity ukazuje na známou skutečnost, že tento fenomén se obecně v kancerogenezi uplatňuje.

Práce analyzuje největší dosud publikovaný soubor výsledků genové analýzy přímo z nádorové tkáně získané moderní metodou tenkojehlové punkce. Současně je zaměřena na čtyři nejčastěji se vyskytující genové odchylky karcinomu pankreatu. Vyšetření ztráty heterozygosity na 18q nebylo dosud v nádorové tkáni sledováno.

K celé práci nemám zásadních připomínek. Na dizertanta mám jedinou otázku, Jak může vysvětlit nízký záchyt bodových mutací v p16, který v nádorové tkáni činil pouze 12,5%?

Závěrem mohu konstatovat, že MUDr.,Mgr. Cyril Šálek předloženou dizertační prací prokázal, že má všechny předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci a proto doporučuji, aby mu byl udělen titul PhD. za jménem.

Praha 20. května 2009

  
Doc. MUDr. Bonislav Matouš, CSc.