

Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Beatrice Mohelníkové Duchoňové.

„Sledování genetických faktorů ovlivňujících riziko vzniku a průběh karcinomů kolorekta a pankreatu“

Praha, 30. dubna 2012

Tato práce byla vypracována v rámci pracovní skupiny vedené RNDr. P. Součkem, CSc. v Laboratoři toxikogenomiky, Státního zdravotního ústavu v Praze. Práce je tedy nejenom odrazem specifické problematiky, ale i široké expertízy školitele. Tato disertační práce vznikla za podpory výzkumných projektů IGA 9422-3/2007; 9799-4/2008. 102303/2009; GAČR 304/10/1286 a 310/07/1430.

Hodnocení předložené disertace sleduje následující oponentská kritéria:

1/ Základní scientometrická analýza.

MUDr. Mohelníková Duchoňová předložila jako podklady pro svou disertační práci komentovaný souhrn publikací k výše uvedenému tématu, které je nosným projektem její dosavadní dlouhodobé odborné činnosti v oblasti toxikogenomiky u častých nádorů gastrointestinálního traktu. Disertační práce je založena na: a) 4 článcích v impaktovaných časopisech, kde je uchazečka první autorkou se sumárním impakt faktorem - 8.1. (dále IF); b) 3 článků s IF, kde je dotyčná spoluautorkou – 8.6, c) 1 kapitoly v mezinárodní monografii, d) 1 mezinárodní recenze v oblasti tématu své disertační práce a d) 1 domácí publikace.

Uvedený publikační výčet mimořádnou kvalitou dosavadní odborné činnosti uchazečky a její přínos v oblasti výzkumu toxikogenomiky. V mnoha ohledech je možno uvést, že MUDr. Mohelníková Duchoňová přispěla k rozvoji oboru v evropském měřítku, jak uvedeno v ilustrativních přehledech a informativní kapitole v mezinárodní monografii!

2/ Úvod do problematiky genetických faktorů podílejících se na vzniku a průběhu karcinomu kolorekta a pankreatu.

Disertační práce zahrnuje úvod do odborné problematiky. Velmi přínosný je komplexní rozbor problematiky adenokarcinomu pankreatu a kolorektálního karcinomu z hlediska jejich morbidit a mortalit České republiky, kde je jednoznačně prokázáno, že navzdory špatné prognóze jejich patogeneze není dostatečně prozkoumána. Dále je dokumentována role biotransformačních enzymů u výše uvedených patologických stavů, role nízkopenetrantních mutací u hereditárních nádorových syndromů (např. CHEK2). V léčbě těchto onemocnění se uplatňuje Gemcitabin (Eli-Lilly). Nicméně u tohoto chemoterapeutika může být výrazná rezistence, spojená s individuálními rozdíly ve farmakokinetice a farmakodynamice tohoto léčivého přípravku. Tak jako i u jiných léků jsou za tento fenomén převážně zodpovědné ABC transportéry. Rovněž tak byla řádně diskutována role biotransformačních enzymů ze skupiny cytochromoxidáz a glutation-S-transferáz. Role variant v superoxid dismutázovém systému byla rovněž oddiskutována v kontextu současných poznatků. Velmi oceňuji zvládnutí expresní analýzy v obtížně dostupném karcinomu pankreatu na pracovišti školitele. Úvod do zvolené problematiky je proto dostatečně informativní a optimálně zasazuje výzkum uchazečky do současného domácího a mezinárodního kontextu.

3/ Cíle disertační práce.

Základním předmětem dlouhodobého výzkumného zájmu MUDr. Mohelníkové Duchoňové je studium role polymorfismů v genech metabolismu složek cigaretového kouře a alkoholu, které byly na základě epidemiologických studií dány do souvislosti s rozvojem dvou nejvýznamnějších gastrointestinálních nádorů. Autorka studovala jak dispoziční stránku dané problematiky (tj. role variant CHEK2 a biotransformačních enzymů), tak i neúspěšné léčby v důsledku aktivity genů / proteinů zodpovědných za transport cytostatik. V tomto ohledu je práce mimořádně dobře připravená a zahrnuje „obě strany“ této důležité problematiky.

4/ Aktuálnost zvoleného tématu.

MUDr. Mohelníková Duchoňová zvolila medicínsky velmi důležitou a dosud ne zcela dořešenou problematiku. Velmi si vážím toho, že se uchazečka dané problematice dlouhodobě věnuje v souladu s mezinárodním rozvojem poznatků (klinických i genetických) týkajících se navržené problematiky a patří v této oblasti k našim předním specialistkám!

5/ Stručný rozbor výsledků disertační práce

Vzhledem k výše uvedeným cílům disertační práce uvádím pouze hlavní výsledky a sledované výzkumné oblasti, tak jak publikováno *in extenso* autorkou v domácích a zahraničních monografiích: a) Pro většinu analyzovaných polymorfismů se nepodařilo prokázat vztah s rizikem vzniku obou malignit. Variantní alela CYP2A13*7, byla detekována u 7 z 265 kontrol, ale nebyla nalezena u žádného pacienta s pankreatickým karcinomem. Výskyt alely *GSTP1-Val* a genotypu *GSTT1-null* byl spojen se zvýšením rizika tohoto karcinomu (OR=2.38; 95% CI=1.17- 4.83). U kolorektálního karcinomu byl *GSTT1-null* v kombinaci s *GSTM1-null* genotypem spojen s nesignifikantním rizikem a delece *GSTM1* zvyšovala riziko tohoto nádoru kontextu ostatních faktorů (OR=1.30; 95% CI=1.01-1.68). Komparativní expresní analýza členů nadrodiny ABC transportérů u vzorků nádoru pankreatu s okolní zdravou tkání prokázala diferenciální regulaci. V tomto ohledu byla zvýšená exprese *ABCB2*, *ABCB3*, *ABCB4*, *ABCC1*, *ABCC5* v nádorové tkáni, jak publikováno dříve u jiných forem mnohočetné lékové rezistence. Naopak signifikantně snížená exprese *ABCA3*, *ABCA5*, *ABCC6* a *ABCC7* v karcinomu pankreatu je prioritním nálezem. Tyto výsledky prokazují, že polymorfismy v genech pro biotransformační enzymy jsou asociovány s rizikem těchto závažných gastrointestinálních malignit. Pilotní studie exprese ABC transportérů otevírá nové směry výzkumu a musí být validována na větších souborech.

6/ Použité metody v rámci disertační práce.

O velmi dobré metodické úrovni svědčí i široké spektrum použitých molekulárně genetických metod nezbytných k dosažení výše uvedených výsledků. Použité metody real-time PCR, alelově-specifické PCR, PCR-RFLP odpovídají zvolené problematice především z hlediska své robustnosti. Rovněž korelace s dostupnými epidemiologickými údaji v České republice, zvyšuje klinickou užitečnost („clinical utility“) získaných výsledků. Velmi si cením komparativní analýzy bioptických vzorků nádoru a okolní zdravé tkáně, především z hlediska zvládnutí odběru vzorků a zachování jejich stability. Statistické metody jsou přiměřené, přičemž jejich vhodnost byla ověřena recenzenty příslušných mezinárodních publikací.

7/ Nové poznatky disertační práce.

Vzhledem k dlouhodobému zaměření MUDr. Mohelníkové Duchoňové bylo ve většině případů dosaženo prioritních výsledků z domácího a mezinárodního hlediska. O

kvalitě dosažených výsledků svědčí dvě mezinárodní recenze uvedené problematiky, kde je MUDr. Mohelníková Duchoňová první autorkou. V tomto ohledu je práce exemplární- tj. analytické publikace jsou shrnuty v mezinárodní monografii. Uchazečka se rovněž podílí na řešení / spoluřešitelství domácích a zahraničních výzkumných projektů.

8/ Význam disertační práce pro společenskou praxi a pro další rozvoj oboru

Disertační práce a četné publikované výsledky jednoznačně přispěly ke zdokonalení diagnostických metod, včetně etiopatogeneticky podložené léčby častých nádorů gastrointestinálního traktu. Popularizace tématu v časopise Klinická Onkologie, spolupráce s registrem v České republice, je rovněž přínosná. Konečně tato práce otevřela nové oblasti studia role ABC transportérů v rezistenci na onkologickou terapii.

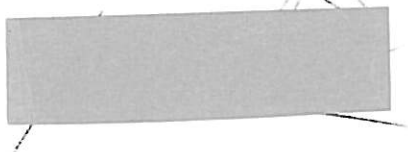
Závěr: Tato disertační práce má vynikající vědeckou úroveň, se širokým komplexem použitých molekulárně genetických, klinických / chirurgických a epidemiologických metod. Předložené výsledky prošly zasvěceným kritickým hodnocením v renomovaných zahraničních časopisech (např. Mutation Research, Pancreas, Mutagenesis, Oncological Research), což vše jednoznačně svědčí, že uchazečka má hluboké znalosti studovaného oboru. Publikační aktivita je vynikající a z hlediska kvality a citovanosti by obstála při podobných disertačních řízeních i na zahraničních univerzitách!

1/ Na předložené disertační práci jsem nenašel žádné formální a formulační nedostatky a tak ji mohu plně doporučit k obhajobě.

2/ Předložená disertační práce jednoznačně dokumentuje předpoklady MUDr. B. Mohelníkové Duchoňové k samostatné vědecké práci.

3/ Doporučuji proto tuto práci přijmout v předložené formě jako podklad pro udělení titulu Ph.D. za jménem.

S pozdravy!



Prof. MUDr. Milan Macek ml., DrSc.