



OPONENTSKÝ POSUDEK

Autor: MUDr. Ondřej GOJIŠ, lékař, Ústav patologie 3. LF University Karlovy, Praha 10

Název práce: The role of selected molecules in biologic behaviour of human breast cancer

Základní charakteristiky práce

Téma: karcinom prsu je nejčastější malignitou u žen a zároveň druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění ženské populace vůbec. Přibližně 20% invazivních karcinomů má v okamžiku stanovení diagnózy stage N1 a vyšší, a přibližně 30% z nich postihne systémová generalizace. Spolehlivá předpověď agresivního chování konkrétního karcinomu s výsledným metastatickým potenciálem je dosud velkou neznámou, kterou vedle tradičních parametrů (histologický podtyp, grade, stage) zatím jen málo efektivně zpřesňují dnes již rutinně vyšetřované některé biologické znaky zahrnující expresi hormonálních receptorů, HER2 a proliferační aktivitu. Je zřejmé, že regulace nitrobuněčných signálních mechanismů a jejich molekulární podstaty při vzniku, růstu a šíření nádorů je složitá, probíhá ve více úrovních a zahrnuje mnoho zpětných vazeb a zkřížených interakcí. Naše porozumění těmto komplikovaným dějům je stále jen dílčí, proto každý další prozkoumaný izolovaný děj přispívá nejen hlubšímu chápání podstaty jednotlivých stupňů řídicích komplexů, ale může se ukázat zajímavým cílem účinné biologické terapie. Autor se zabývá analýzou třech vybraných markerů (SRC3, CEBP δ , CACNA2D3), které se mohou uplatňovat v různých etážích regulace jedné z klíčových biologických vlastností karcinomu - tedy metastázováním; konkrétně u karcinomu prsu do CNS, které je z hlediska přežití topografií zásadní. Na základě výsledků srovnání profilů primárního tumoru a jeho párových metastáz v CNS se v práci dovozuje, že po ověření skutečné prognostické síly jmenovaných faktorů na velkých souborech, by mohly sloužit nejen jako možné prognostické, ale i efektivní prediktivní biomarkery agresivní léčby.

Forma práce: rozbor tří tematicky zaměřených publikačních výstupů, kde předkladatel disertační práce byl autorem respektive spoluautorem; doprovodná bohatá kompilace literárních faktů a jejich praktické komentáře. Anglická verze práce je nepochybně kvalitativní předností.

Obrazová/tabulková dokumentace: přiložené tabulky, grafy a histologické snímky imunohistochemických reakcí text vhodně doprovázejí a logicky propojují. Barevné provedení grafů výsledků molekulárních analýz by posílilo a zpřehlednilo výstupní informaci.

Literární přehled: výčet aktuálních citací je naprosto postačující pro záměr a rozsah textu. Jejich obsahová struktura souborně a plošně dokumentuje studovanou problematiku.

Úprava: standard disertační práce - plně vyhovující

Rozbor vlastního textu: vhodně zvolené aktuální téma zkoumání možných validních prognostických/prediktivních parametrů konkrétní skupiny karcinomu prsu je velkou předností práce. Rozčlenění do třech ucelených kapitol, kde každá řeší samostatnou, vzájemně nesouvisející, veličinu onkopatogeneze (SRC3, CEBP δ , CACNA2D3) se shodnou otázkou jejich možného kauzálního vztahu k metastatickému potenciálu do CNS je originální. V rámci tradičního strukturování textu jsem ocenil detailní morfologickou a fenotypickou charakteristiku vyšetřovaných souborů nádorů zahrnující i klinicko-terapeutické pozadí a dostupný *follow-up*. Podstatným aspektem je možnost srovnání sledovaných markerů originálního tumoru a párových metastáz. Předkládané výsledky, podpořené optimálním statistickým zhodnocením, vypadají velmi průkazně. Pro podporu a objektivnost zjištěných dat by bylo nanejvýše užitečné potvrzení na větších souborech případů v rámci prospektivní studie. Jednak z důvodů zjistit, zda vyšetřované markery jsou opravdu jedinečným momentem klonální evoluce a selekce zásadního biologického významu (jiná topografie metastáz - jiný klon? shodná topografie párových metastáz - vždy jen stejný klon? atd.), jednak pro spolehlivý průkaz skutečné nezávislosti sledovaných alterací v širokém multifaktoriálním zhodnocení, především s ohledem na morfologický podtyp karcinomu prsu a příslušný fenotyp.

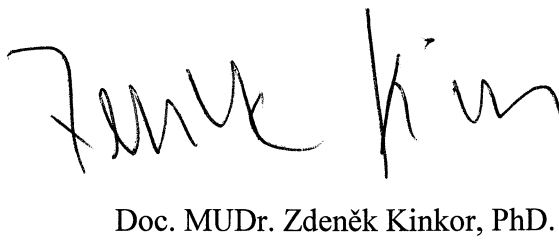
Text je dostatečně podrobný, informativní a přitom přehledný; orientace v úvahách, závěrech i případných aplikacích v praktickém vyšetřování je v jednotlivých kapitolách zachovaná. Autor prokazuje rozsáhlou a přesvědčivou teoretickou, ale především praktickou znalost

popisované problematiky; jednak v molekulárně genetických technikách, ale též v možných následných klinicko-terapeutických implikacích.

Závěrečné hodnocení: Dr. Ondřeje Gojiše bohužel neznám osobně. Na předložené práci vedle originálního tématu oceňuji věcnost, srozumitelnost, přesvědčivost výsledků a důkladnou znalost problematiky. Skladba textu, kontinuita myšlenkových pochodů, interpretace/grafické ztvárnění výsledků a vyvozované závěry jsou logické a pochopitelné. Porovnání hodnocených markerů v buněčných liniích a reálném biologickém materiálu je v experimentu optimální.

Známá literární fakta jsou přirozeně zakomponována v textu a vhodně doprovázejí a komentují zjištěná data.

Považuji si za čest, že mohu MUDr. Ondřeje Gojiše po splnění všech požadovaných zákonných předpisů doporučit k udělení titulu PhD.



V Plzni dne 4. listopadu 2013

Doc. MUDr. Zdeněk Kinkor, PhD.
Šiklův ústav patologie, LF UK a
Bioptická laboratoř sro., Plzeň

Otázky autorovi: neuvažuje autor o podobně zaměřené studii míry rizika metastázování, která by sledovala alteraci některého konkrétního markeru uplatňujícího se v regulaci buněčného cyklu/apoptózy u ER pozitivních low-grade karcinomů s vysokým MIB1 indexem?