

The role of selected molecules in biologic behaviour of human breast cancer

MUDr. Ondřeje Gojiše

účastníka kombinované formy doktorského studijního programu „**Biologie a patologie buňky**“, 3. LF UK v Praze

Oponent: Prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc., Ústav klinické a molekulární patologie a Ústav molekulární a translační medicíny, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Hněvotínská 3, 77515 Olomouc

Obecná charakteristika

Disertační práce o rozsahu 19 stran textu (včetně 1 strany poděkování, 1 strany obsahu, 1 strany seznamu použitých zkratk, 7 stran použité literatury zahrnující 51 záznamů), 76 stran příloh (rukopisy 3 publikací vztahujících se k tématu disertace in extenso), 5 stran anglického souhrnu, 3 stran českého souhrnu a 6 stran seznamu vlastních publikací a jiných presentací. Na závěr textu je uvedeno, že práce byla podpořena 2 evropskými granty. Formální úprava není běžná (přepsání textů publikací namísto kopií originálních prací, nesoulad mezi anglickým a českým textem souhrnu), ale řídí se pravidly UK kladeným na tento typ disertace. Jednotlivé kapitoly tvoří přehledné celky, které stručně informují o zvolené problematice. Literární odkazy jsou vhodně vybrány, obrazové přílohy až na jednu výjimku (viz připomínky) jsou přiměřené.

Práce se zabývá aktuální onkologickou problematikou související se studiem exprese různých molekul a epigenetických mechanismů v buňkách karcinomu mléčné žlázy, které mohou mít význam pro predikci výskytu metastáz a relapsu onemocnění. V úvodu disertace autor popisuje úlohu nukleárního estrogenového receptoru alfa ($ER\alpha$) v souvislosti se vznikem hormonální neodpovídavosti výše uvedeného karcinomu, zabývá se významem koregulátorů $ER\alpha$ a stručně se dotýká i úlohy Ca^{2+} iontového kanálu a mechanismů jeho epigenetické regulace.

Cíle práce

Cíle disertace, uvedené na straně 22, byly formulovány stručně a jasně. Hlavním cílem bylo porozumění úloze koaktivátoru steroidního receptoru SRC-3, proteinu CEBP δ a kalcia v patogenezi karcinomu mléčné žlázy a zjištění jejich prognostického významu. Dílčí cíle byly charakterizovány jako: A) zjištění imunohistochemického profilu mozkových metastáz karcinomu prsu a jeho srovnání s profilem primárního nádoru, B) přispět k vysvětlení úlohy CEBP δ při metastazování, C) a popsat expresi i epigenetickou regulaci regulační jednotky kalciového kanálu α_{2d-3} v ložiscích metastáz i primárních nádorů.

Použitá metodika

Materiál a použité metody jsou popsány v textu tří vložených publikací na stranách 26 – 28, 44 – 46 a 72 – 73. Metodický přístup k řešení problematiky je adekvátní cílům a zahrnuje jak metody používající modelové buněčné linie, tak i vzorky tkání od pacientek s nádory. V arzenálu metod byly kromě klasické imunohistochemie i molekulární analýzy založené na zjišťování RNA expresního profilu a sekvenování DNA a dále relevantní statistická analýza získaných výsledků.

Dosažené výsledky

Autor shledal, že exprese sledovaných znaků v primárních nádorech a metastatických ložiscích byla v 93 % případů rozdílná. Největší kvantitativní rozdíly byly zaznamenány u EGFR (zvýšení exprese v metastázách u 50 % případů) a u estrogenového receptoru (snížení exprese v metastázách u 57 % případů). Rozdíly existovaly i v expresi SRC-3 a Pax2. Prokázáno rovněž bylo, že u 50 % metastáz dochází k inhibici genu pro CEBP δ , což potvrzuje jeho úlohu jako nádorového supresoru. Metylace CpG CEBP δ ostrůvků v primárním ložisku zvyšuje riziko relapsu i metastáz. Rovněž metylace α 2d-3 subjednotky kalciového kanálu byla spojena s vyšším rizikem metastáz a agresivnějším fenotypem nádoru.

Splnění cílů

Domnívám se, že vytýčené cíle byly autorem splněny. Dosažené výsledky potvrzují existenci výrazné heterogenity nádorových buněčných populací v primárních nádorech i sekundárních metastatických ložiscích související s jejich genetickou nestabilitou. Tento fakt výrazně komplikuje účelnou terapii a současně podtrhuje nutnost co nejširší expresní analýzy nádorových tkání pro detekci nejvhodnějších molekulárních cílů léčby. Práce MUDr. Gojiše a spolupracovníků jsou potvrzením tohoto trendu a současně významným příspěvkem k pochopení mechanismů vedoucích k rozvoji nádorového onemocnění mléčné žlázy. V širším kontextu předkládané výsledky pomáhají účelně indikovat a interpretovat imunohistochemická vyšetření a tak poskytnout podklady pro zlepšení terapie celé řady patologických lézí.

Připomínky a dotazy

Po formální stránce je disertace poněkud nezvyklá tím, že obsahuje úplné texty tří již publikovaných prací, bez toho aby poskytla jednotný komentář doplněný v příloze kopiemi výtisků. Působí to nesourodě tím, že texty jsou přepsány kompletně včetně 3 abstraktů, 3 seznamů literatury a podobně. Kladně nelze hodnotit ani obrazovou dokumentaci imunohistochemických barvení na straně 35, která sestává z miniatur obrázků s nedostatečným popisem. Při srovnání anglické a české verze souhrnu neuniknou rozdíly v obsahu i délce. Přes velkou „úspornost“ textu, jsem také našel několik zbytečných překlepů. Dále si dovoluji položit dva dotazy:

- Jaká je úloha jiných nukleárních receptorů pro steroidní hormony a chemicky příbuzné látky v kancerogenezi mléčné žlázy? Mám na mysli například ER β , AR, RAR, PPAR. Mohou zahajovat podobnou kaskádu dějů jako ER α ?
- Jakou část práce disertant vykonal sám u publikace, kde je prvním autorem a jakou část u zbývajících 2 publikací, kde je členem kolektivu autorů?

Závěr

MUDr. Ondřej Gojiš předložil disertační práci, která svědčí o schopnosti vědecké práce. Autor prokázal teoretické znalosti a velkou dávku vědeckého zaujetí a odborné zdatnosti. Disertace, přinášející některé nové prioritní poznatky, odpovídá požadavkům, které stanovuje paragraf 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. Proto navrhuji, aby po absolvování obhajoby byl MUDr. Ondřeji Gojišovi udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph.D.

V Olomouci 5. listopadu 2013


Prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc.