

Oponentský posudek disertační práce  
s názvem

**VLIV BIOTRANSFORMACE A TRANSPORTU NA ÚČINKY CHEMOTERAPIE A  
PROGNÓZU RAKOVINY PRSU**

autorky

**Ing. Miluše Hubáčkové**

Doktorské studijní programy v biomedicině

Studijní obor: **Preventivní medicína**

**Formální stránka disertační práce:**

Práce je napsána na 84 stranách a obsahuje 6 příloh s publikovanými pracemi, kde je kandidátka spoluautorkou. Práce obsahuje 11 obrázků a 14 tabulek. Autorka odkazuje na 170 referencí. Práce je napsána velmi pečlivě a čtivě a obsahuje náležitosti, které by měla disertační práce obsahovat. Autorka je hlavní autorkou dvou publikací s dobrým IF a dále spoluautorkou další dvou publikací s IF.

**Náplň práce:**

Cílem disertační práce bylo sledování vlivu biotransformačních enzymů, enzymy modifikující oxidativní stres a transportéru mnohočetné lékové rezistence *ABCB1* na prognózu a účinky chemoterapie u pacientek s karcinomem prsu.

První část se zabývá vlivem genetických polymorfismů ve vybraných biotransformačních genech a v genu *ABCB1* a jejich vlivu na vznik a prognózu karcinomu prsu.

V další části byly analyzovány expresní profily těchto genů a byly sledovány jejich případné vztahy ke genotypu, prognóze a predikci odpovědi na onkologickou léčbu.

Polymorfismy biotransformačních genů byly stanoveny pomocí RT-PCR a polymorfizmy genu *ABCB1* byly stanoveny pomocí metody NanoChip Assay. Expres genů byly stanoveny metodou kvantitativní real-time PCR nebo imunohistochemicky v párových vzorcích nádorové a okolní nenádorové tkáně.

Za nejzajímavější výsledek považuji zjištění, že biotransformační enzymy genů *CYP2E1* a *CYP1B1* a enzymy modifikující oxidativní stres (především geny *SOD2* a *SOD3*) by mohly být prognostické markery nádorové tkáně karcinomu prsu. Co se týče SNPů u *ABCB1* genu, nejnadějnější polymorfismy pro další studium rezistence karcinomu prsu se nyní jeví polymorfismy *ABCB1* v exonu

12 a 26. Zajímavé je také zjištění korelace mezi polymorfismy rs1128503 a rs1045642 genu *ABCB1* a expresí ER v nádorech. Dizertační práce však obsahuje celou řadu další zajímavých a nových výsledků.

**Poznámky:**

Str. 7 inhibitory tyrozinkináz se neřadí mezi biologickou léčbu. Moha byste to upřesnit?

V práci by měly být uvedeny české formy léčiv- vinkristin, paklitaxel atd.

Jaký je rozdíl mezi ABC transportéry BCRP, MXR a ABCG2 (poslední věta předposledního odstavce-str. 10)?

AhR značí aryl hydrocarbon receptor, nikoli aromatic hydrocarbon receptor (str. 14).

**Otázky:**

Autorka uvádí, že polymorfismus je dědičná variace DNA vyskytující se alespoň u 1% populace. Je tomu skutečně tak?

Nestudovali jste korelace mezi vámi studovanými geny a polymorfizmy s jinými „high penetrance“ geny (např. BRCA)?

Na jaké úrovni (stabilita mRNA, stabilita proteinu) a jak se projeví nejdůležitější polymorfizmy genu *ABCB1* (např. C3435T, C1236T a G2677T)? Jsou známy haplotypy?

**Závěr:**

Celkově konstatuju, že práce přináší významné informace o vlivu genetické variability studovaných genů na prognózu karcinomu prsu. Kandidátka publikovala své výsledky v dobrých mezinárodních časopisech s IF.

Domnívám se proto, že předložená práce splňuje nároky na dizertační práci a doporučuji ji oborové radě ke schválení a udělení kandidátce titul PhD.

V Hradci Králové dne 30.7.2013

Doc. PharmDr. Petr Pávek, PhD

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Karlova Universita v Praze

Katedra farmakologie a toxikologie

