

## Oponentský posudek disertační práce

Autor : Mgr. Kateřina Caltová  
Lékařská fakulta UK Hradec Králové  
doktorský studijní program Lékařská biologie

Název : Testování chemosenzitivity u buněk lidského ovariálního karcinomu a jeho modelového systému, buněčné linie A2780

Práce Mgr. Kateřiny Caltové je zaměřena na hodnocení chemosenzitivity buněk lidského ovariálního karcinomu. Tato metoda je v praxi dosud málo využívána, ačkoliv se rezistence na cytostatickou léčbu u ovariálního karcinomu vyskytuje velmi často a je pro pacientky zásadní z hlediska efektivity terapie. V práci je popsáno testování účinnosti vybraných cytostatik standardně používaných v léčbě ovariálního karcinomu na vzorcích tumorů získaných od nemocných léčených ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové a na modelovém systému buněčné linie A2780.

Studie byla provedena u skupiny nemocných operovaných v letech 2006-2011 na Porodnické a gynekologické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Jednalo se o pacientky přicházející k léčbě poprvé i o recidivy onemocnění, vzorky byly získány jak z tumorů, tak i ascitu.

Autorka zachovává obvyklé členění práce. V kapitole o současném stavu problematiky o rozsahu 21 stran je probrána epidemiologie a etiopatogeneza tumorů vaječníků, jejich klasifikace, klinický obraz, diagnostika i léčba. Podrobněji se autorka zabývá otázkou rezistence ovariálního karcinomu na cytostatika a testy chemosenzitivity. Tato teoretická část je přiměřeně rozsáhlá, je napsána čtivě a přehledně. Autorka v ní prokázal velmi dobrou orientaci v problematice a znalost i recentních publikací týkajících se tématu.

Následující je výzkumná část práce, na jejímž počátku jsou uvedeny cíle studie. Jedná se o reaktivitu klinických vzorků na testovaná cytostatika, rozdíly v chemosenzitivitě čerstvých buněk a buněk po rozmrazení, rozdíly v citlivosti u buněk ze solidního tumoru a ascitu, změnu reaktivity tumoru na léčbu v průběhu času a porovnání reaktivity klinických vzorků s buněčnou linií A2780.

. Autorka provedla testování uvedených parametrů souborem metod, dávajících komplexní informaci o citlivosti na cytostatika.

Výsledky práce ukazují, že v klinické praxi používané preparáty vykazují rozdílnou účinnost, v zásadě se shodující s klinickými zkušenostmi, přičemž je překvapující jen hraniční vnímavost na paclitaxel, který je používán jako součást základní léčebné kombinace karboplatina a paclitaxel. Srovnání čerstvě získaných a kryokonzervovaných buněk naznačuje případnou možnost využívat pro testování i buňky zmrazené. Otázka rozdílu citlivosti buněk ze solidního tumoru a ascitu také není zcela jednoznačně zodpovězena, avšak výsledky ukazují, že snadno získatelné buňky z ascitu jsou použitelné pro testování chemosenzitivity. Hodnocení účinnosti cytostatik u buněčné linie A2780 ukázalo, že testování této linie může mít význam pro studium efektivity cytostatik pro léčbu ovariálního karcinomu.

Metodika práce byla adekvátní stanoveným cílům, přínosné je použití kombinace několika testovacích metod současně pro hodnocení efektu použitých cytostatik.

Práce je na velmi dobré stylistické úrovni. V seznamu použité literatury je uvedeno 143 publikací. Většina citovaných publikací je recentních.

Z hlediska formální úpravy lze práci vytknout některé nepodstatné nedostatky. Číslování, respektive popisy obrazové dokumentace jsou někdy málo přehledné v důsledku snahy uvést velké množství obrazové dokumentace do jedné ilustrace. Některé patrně trpí nedokonalou reprodukcí.

Význam práce spočívá v tom, že Mgr. Caltová přispěla ke snaze o rozvoj moderního přístupu k hledání terapeutického postupu, který je šitý na míru konkrétnímu nemocnému. U pacientek s diagnózou karcinomu vaječníků je otázka správné volby cytostatik zásadní k dosažení terapeutické odpovědi, respektive co nejlepšího výsledku léčby. Je možno konstatovat, že cíle práce byly splněny.

Závěrem lze říci, že předložená práce nepochybně splňuje požadavky na doktorandskou disertační práci. Proto ji doporučuji k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby k udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Otázky:

- 1) Lze vysvětlit rozpor mezi poměrně nízkou chemosenzitivitou na paclitaxel u klinických vzorků a postavením tohoto léku do první linie v doporučeních pro klinickou praxi?

- 2) Při sledování reaktivity v průběhu času u opakovaných odběrů vzorků téže pacientky bylo ne zcela výjimečně pozorováno zvýšení citlivosti na cytostatika. Obvykle se diskutuje o vzniku rezistence na léčbu, je možné zvýšení citlivosti na léčbu považovat u části populace za reálné, případně je vysvětlit?

v Hradci Králové dne 20.11.2013

doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek CSc.