

Posudek disertační práce MUDr. Simony Paulíkové „Význam polymorfismů genů ATM a TGFβ1 v předpovědi pozdních komplikací u chemoradioterapií léčených pacientek s pokročilým karcinomem děložního čípku“.

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Obor: Klinická onkologie a radioterapie

Uchazeč: MUDr. Simona Paulíková (roz. Brokešová)

Pracoviště: Klinika onkologie a radioterapie, FNHK

Oponent: doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.

Pracoviště: 3. Lékařská fakulta University Karlovy v Praze, Radioterapeutická a onkologická klinika

Disertační práce MUDr. Simony Paulíkové se zabývá významem polymorfismů genů, zahrnutých do regulace buněčného cyklu a buněčného dělení, v předpovědi pozdních komplikací po prodělané chemoradioterapií u dospělých pacientek s pokročilým karcinomem děložního čípku.

Práce je členěna na úvod, teoretickou část a vlastní výzkumnou část. Celkově čítá 84 stran, v nichž je zahrnuto 10 tabulek, 10 obrázků a 73 odkazů na použitou literaturu.

V teoretické části autorka rozebírá epidemiologii, etiologii, histologii, diagnostiku, staging, léčbu a prevenci karcinomu děložního hrdla. Další část je zaměřena na radiobiologii, především pak na podklad buněčné radiosenzitivity a radiorezistence. Dále je popsán buněčný cyklus a základy jeho regulace s uvedením významu zkoumaných genů ATM a TGFβ1. Poslední úsek teoretické části se zabývá funkcí těchto genů a významem jejich genetických mutací (polymorfismů) v rozvoji pozdních komplikací po prodělané radioterapií s uvedením příkladů konkrétních studií.

Hlavním cílem vlastní práce bylo prokázat možnou asociaci mezi jednotlivými zkoumanými polymorfismy genu ATM a TGFβ1 a rozvojem pozdních komplikací po prodělané chemoradioterapii. Sekundárním cílem bylo nalezení a ověření vhodných molekulárně biologických metod k vyšetření zvolených polymorfismů.

Analýzy jsou provedeny na dostatečně velkém souboru 55 pacientek s pokročilým karcinomem děložního čípku (od stádia IIB výše) léčených v období 2001 – 2010 chemoradioterapií.

Ze zkoumaných základních charakteristik, po užití multivarietního logistického regresního modelu, je statisticky signifikantní v předpovědi chronické toxicity radioterapie pouze zevní ozáření parametrem v dávce 14 Gy ($p = 0,006$ - v předpovědi komplikací III-IV stupně, $p = 0,004$ - v předpovědi komplikací I-IV stupně).

Statisticky významnou asociaci mezi jednotlivými zkoumanými polymorfismy a rozvojem pozdních komplikací se prokázat nepodařilo. Nicméně po vytvoření haplotypů (složených genotypů z jednotlivých polymorfismů genu TGF β 1), na podkladě předchozí studie De Ruycka et al., z roku 2006, se ukázalo, že TRIPLE homozygotní haplotyp (polymorfismy - 509C>T, 1552delAGG a L10P) je po multivarietní analýze signifikantně asociován s výskytem pozdních komplikací III-IV stupně ($p = 0,021$), tak I-IV stupně ($p = 0,12$). Tato zjištěná asociace mezi složeným homozygotním haplotypem TGF β 1 genu a pozdními komplikacemi může být užitečným vodítkem pro budoucí výzkum vztahu mezi polymorfismy a tkáňovou radiosenzitivitou.

Jako vedlejším a jistě významným výsledkem práce je ověření a zavedení vhodných metod k vyšetření zkoumaných polymorfismů.

Práci zabývající se molekulárně biologickými faktory v souvislosti s radioterapií je v české literatuře málo a mezinárodní publikované studie přinášejí rozporuplné výsledky. Autorce se podařilo zjistit statisticky významnou korelaci kombinace jednotlivých polymorfismů TGF β 1 s pozdní toxicitou radioterapie, což lze považovat za přínos k výzkumu individuální radiosenzitivity.

Teoretická část práce je značně obsáhlá (48stran), oproti části vlastního výzkumu, což je jedinou slabinou práce, je však přehledná, vlastní výzkum je založen na použití adekvátních metod. Statistické zpracování dat ve spolupráci s Institutem Biostatistiky a Analýz Masarykovy university v Brně je velmi kvalitní. Diskuze probírá všechny důležité body a je dostatečně obsáhlá. Závěry odpovídají zjištěným výsledkům.

K autorce mám tyto otázky:

1. Lze individuální vyšší radiosenzitivitu zdravých tkání redukovat pouze na TGF beta?
2. Jak si vysvětluje, že polymorfismus ATM, který hraje klíčovou roli v odpovědi na ozáření, nekoreloval s radiační toxicitou?

Disertační práci MUDr. Simony Paulíkové s názvem: Význam polymorfismů genů ATM a TGFβ1 v předpovědi pozdních komplikací u chemoradioterapií léčených pacientek s pokročilým karcinomem děložního čípku **doporučuji** k obhajobě (podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb).

MUDr. Simona Paulíková **prokázala** tvůrčí schopnosti a práce **splnila** požadavky kladené na disertační práci v oboru Klinická onkologie a radioterapie.

V Praze dne 10. 11. 2014

doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.

Radioterapeutická a onkologická klinika

3. LF UK a FNKV Praha