



V Olomouci 13. ledna 2016

Zápis o konání obhajoby disertační práce v oboru Pediatrie

Mgr. Vladimíra Koudeláková, vědecká pracovnice Ústavu molekulární a translační medicíny LF UP a studentka prezenční formy doktorského studijního programu *Pediatrie* na LF UP v Olomouci.

Téma práce: „Cytogenetické změny u nemocných se solidními nádory“

Obhajoba se konala v Olomouci dne 13. ledna 2016 v 13:30 hod.

Komise:

předseda: prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc. ✓

místopředseda: prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D. ✓

členové: prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc. ✓

prof. MUDr. Hana Hrstková, Ph.D. ✓

doc. Mgr. Jiří Drábek, Ph.D. ✓

doc. MUDr. Marián Hajdúch Ph.D. ✓

doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D. ✓

Oponenti: doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc. *PMLVZLVA*

Onkologická klinika 1. LF UK VFN v Praze

MUDr. Alice Hlobilková, Ph.D. ✓

Masarykův onkologický ústav v Brně

Školitel: RNDr. Radek Trojanec, Ph.D. ✓

Předseda komise přednesl stručnou charakteristiku uchazeče, hodnocení školitele a vedoucího školicího pracoviště. Poté uchazeč vyložil podstatný obsah své disertace. Oponenti přednesli své posudky. Uchazeč odpověděl na připomínky a dotazy oponentů.

Ve vědecké rozpravě vystoupili: viz příloha – zápis o diskusi.

Hlasování se účastnilo ...7... členů komise. Kladně hlasovalo ...7... členů, záporně ...0... členů, neplatných lístků bylo odevzdáno ...0...

Usnesení:

Přítomní členové komise tajným hlasováním rozhodli, že **Mgr. Vladimíra Koudeláková** obhájila disertační práci a doporučili udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

.....
prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.
předseda komise

Dotazy oponentů:

MUDr. Alice Hlobilková, Ph.D.:

1. Je známo, zda c-kit mutace se mohou vyskytnout i u nádoru epitelového původu, tedy karcinomu? Je publikována práce analyzující mutaci c-kit u GISTu versus karcinomů gastrointestinálního traktu?

C-kit mutace byly popsány u triple negativního karcinomu prsu, Merkelova karcinomu, karcinomu thymu. Z nádorů gastrointestinální oblasti byly popsány u neuroendokrinních karcinomů (v játrech). Často jsou také studovány u adenokarcinomů žaludku, vzhledem k častému výskytu s GIST. V práci Yan et al. byly testovány c-kit mutace u 15 adenokarcinomů žaludku se současným výskytem GIST. Mutace c-kit nebyla nalezena v žádném z případů

2. Má autorka k dispozici předběžné informace ze souboru pacientek s TNBC FN Olomouc ohledně zvažované antiandrogenní terapie pro tuto malou skupinu, případně předběžné výsledky?

U souboru TNBC pacientů z Masarykova onkologického ústavu v Brně byla exprese androgenního receptoru stanovena pomocí imunohistochemie. Pozitivita byla nalezena u 24/142 případů. Tito pacienti však byly léčeny antracyklinovou terapií. Antiandrogenní terapie zvažována není. Soubor pacientů s karcinomem prsu z FN Olomouc k dispozici nemáme, nicméně antiandrogenní terapie u nich prozatím zvažována není.

Doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.:

1. Je možné, že se diagnostika postupně rozšíří i na možnost detekce rezistence k léčbě anti HER2 terapií u HER2+ karcinomů, nebo diskriminaci pravděpodobné účinnosti podle typu a míry genetických změn?

Mechanismů rezistence na anti-HER2 terapii bylo popsáno mnoho, např. nedostatečná blokáda receptorů, mutantní varianty HER2, pozitivita estrogenového receptoru, aktivace PI3K/AKT/mTOR signální dráhy, aktivace MET. V současné době vypadá slibně vyšetření PIK3CA, PTEN a MET aberací. Jde o jednoduchá, levná vyšetření a u pacientů s aberací je možná terapie (mTOR a MET inhibitory). Markery jsou nyní validovány v několika klinických studiích.

2. V současné době nabízí řada soukromých subjektů nemocným za úplatu vytvoření cytogenetického profilu nádoru. Je taková investice pro nemocného smysluplná?

Vyšetření genetických markerů má zcela zásadní význam u markerů, které jsou použitelné v klinické praxi. Co se týče genetického profilování desítek tisíců genů, které nemají prokázaný klinický význam, tak to podle mého názoru přínos pro pacienta nemá. Nicméně velký význam má genetické profilování pro výzkum, kdy je nepostradatelné pro pochopení biologie nádoru a identifikaci důležitých biomarkerů. Např. firma NeoGenomics Lab. do 14 dnů vyšetří 2,6 milionů markerů, nicméně pouze zlomek z nich je významný a použitelný v praxi. Na UMTM jsme schopni do 14 dnů vyšetřit kompletní genetický i cytogenetický profil nádoru. Nicméně v praxi je prozatím použitelný pouze zlomek těchto informací.

Dotazy komise:

1. Jaký byl cut-off pro BCL-2?

10%

2. Byly vaše výsledky využívány i v praxi, nebo jen pro výzkum?

Ano, výsledky vyšetření byly zaslány ošetřujícím lékařům. Avšak o tom, jestli pacienti léčbu nakonec opravdu dostali, nemáme informace.

3. Kolik stojí analýza genomu?

To nevím, zda mohu říci, ale materiální náklady jsou v desítkách tisíců korun.

4. Jsou grafy s Bcl-2 statisticky významné?

Ano, všechny 3 grafy, které jsem prezentovala byly statisticky významné, na hladině významnosti 5%.