

Oponentský posudek doktorské dizertační práce na téma:

Studium prediktivních a prognostických markerů karcinomu pankreatu

Autor: MUDr. Radmila Lemstrová

Pracoviště: Onkologická klinika LF UP Olomouc

Doktorský studijní program: Onkologie

Školitel: Doc. MUDr. Beatrice Mohelníková-Duchoňová, Ph.D.

Autorka se ve své práci zabývá problematikou potenciálních prognostických a prediktivních markerů u karcinomu pankreatu. Téma je neobyčejně aktuální, protože prognóza vyšších stadií zhoubných novotvarů slinivky břišní je navzdory pokrokům v onkologii a onkochirurgii stále tristní.

Předložená dizertační práce je psána dobrou češtinou, po formální stránce se skládá z teoretického úvodu, poté jsou stanoveny cíle práce, navazuje charakteristika souboru, vyhodnocení výsledků, odpovídající diskuze a závěr. Součástí práce je 7 publikací, 6 z toho s IF, prvoautorství je v jednom původním sdělení v recenzovaném časopise a ve dvou přehledných impaktovaných článcích.

V úvodu jsou rozebrány dostupné informace o etiologii, onkogenezi, terapii a prognóze nádorů slinivky. Další odstavce jsou věnovány postavení taxanů v léčbě a mechanismům chemorezistence nádorových buněk na terapii taxany, poslední strany úvodu jsou věnovány vlastním prediktivním a prognostickým markerům.

Cíle práce jsou deklarovány jasně: posouzení úlohy SLC22A3 v procesu onkogeneze, studium klíčových signálních drah PDAC (duktálního adenokarcinomu pankreatu) a hledání dalších kandidátních onkomarkerů PDAC.

Vlastní soubor představuje 45 operovaných pacientů, na paralelních vzorcích nádorové a nenádorové tkáně byly zkoumány expresní profily hlavních signálních drah onkogeneze. Prognostický potenciál SLC22A3 byl zkoumán na 245 vzorcích pacientů s ověřeným PDAC,

dále byla provedena retrospektivní analýza 159 pacientů, kteří podstoupili resekci slinivky břišní ve FN Olomouc.

Výsledky jsou vyhodnoceny se střízlivých nadsledem, statistické zpracování je odpovídající, výstupy jsou vhodně doplněny řadou tabulek a přehledných grafů. Diskuze rozsahem i hloubkou odpovídá závažnosti problematiky, závěry jsou přiměřeně skeptické. Citace z literatury v počtu 187 ukazují na dobrou orientovanost ve zvoleném tématu, jsou recentní a vysoce aktuální.

Cíle, který si ve své práci doktorandka vybrala k prozkoumání, byly zvoleny uvážlivě, jejich splnění bylo dizertací doloženo a relevantně komentováno.

K předložené práci mám jeden dotaz:

Jaký názor má autorka na úlohu radioterapie v léčbě lokálních či lokálně pokročilých karcinomů slinivky břišní.

Závěry oponentského posudku

1. Téma je vysoce aktuální a bylo zvoleno dobře. Pojednání řešící tuto problematiku je v české literatuře ojedinělé a přináší poučení pro kliniky příbuzného zaměření. Po formální stránce práce převyšuje požadavky na způsob zpracování dizertační práce. Je psána velmi srozumitelně, dobře dokumentována a vhodně členěna tak, aby vynikl vlastní přínos autora k problematice. Zvolenými metodami, dostatečně rozsáhlým souborem, zjištěnými výsledky a logickým komentářem práce splnila stanovené cíle. Nové poznatky jsou shrnuty v závěru a představují významný příspěvek k výzkumu prediktivních a prognostických markerů PDAC. Práce ukazuje na možné nové směry k individualizovanému přístupu v diagnostice a terapii PDAC.
2. Předložená dizertační práce je přínosná interdisciplinárně a **oponent ji proto doporučuje bez výhrad k obhajobě**, po jejím úspěšném průběhu navrhuje udělení akademického titulu doktor, ve zkratce Ph.D., dle §47 Zákona o vysokých školách č.111/98 Sb.

V Olomouci, dne 10. 7. 2018

Prof. MUDr. Jiří Klein, Ph.D., FETCS
primář chirurgického oddělení
Krajské nemocnice, a.s.
prof. MUDr. Jiří Klein, Ph.D., FETCS
Chirurgické oddělení KNTB Zlín, a.s.

OPONENTSKÝ POSUDEK

doktorské dizertační práce

„Studium prediktivních a prognostických markerů karcinomu pankreatu.“

Autor práce: MUDr. Radmila Lemstrová

Pracoviště: Onkologická klinika FNOL, DSP Onkologie

Školitelka: Doc. MUDr. Beatrice Mohelníková-Duchoňová, Ph.D.

Oponent: Prof. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D., Ústav farmakologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Jedná se o kvalitní dizertační práci, která splňuje všechny odborné i formální požadavky.

Posuzovaná dizertační práce je předložena ve formě plnohodnotného spisu, včetně popisu metodik a výsledků, které autorka neomezila jenom na přiložené publikace. V teoretickém úvodu prezentuje autorka na 27 stranách současný stav problematiky karcinomu pankreatu se zaměřením na etiopatogenezi, regulační kaskády, terapii a prognózu. Zvláštní kapitola je věnována taxanům s vysvětlením jejich farmakologických vlastností ve vztahu k molekulárním charakteristikám karcinomu pankreatu. Cíle práce jsou pochopitelné a jasně zformulované. K nim je přiřazeno odpovídající bohaté spektrum metod a výsledků, které jsou náležitě diskutovány a sumarizovány v poslední části práce. Součástí spisu je 7 přiložených publikací přímo korespondujících s tématem dizertační práce – 4 původní (všechny v časopisech s IF, u jedné je předkladatelka prvním autorem) a 3 přehledové (dr. Lemstrová je prvním autorem u všech, dvě jsou v časopisech s IF). **Z toho je patrná výrazná publikační činnost autorky s přímým vztahem k tématu dizertační práce.**

Řešené téma je aktuální. Zvolené metody řešení byly přiměřené a dosažené výsledky významné.

Odborná náplň dizertační práce navazuje na problematiku dlouhodobě řešenou školitelkou a zapojeným vědeckým týmem. Karcinom pankreatu je malignitou velmi málo citlivou na klasické i moderní způsoby farmakoterapie. Nalezení indikátoru umožňujících lepší klasifikaci a následné efektivnější řízení terapie je proto nejvyšší prioritou oboru. Zde bych chtěl vyzdvihnout zejména výsledky ohledně studia KRAS a HEDGEHOG regulačních kaskád zapojených do patogeneze karcinomu pankreatu. Zajímavá byla i role genetického polymorfismu SLC22A3 (OCT3) transportéru pro predikci přežití u nemocných s karcinomem pankreatu. K tomu byly použity sofistikované metody stanovování nukleových kyselin a následné analýzy dat a dokonce byla prezentována *in vivo* data z experimentů s modelem xenograftů.

Připomínky oponenta:

- Práce má velmi dobrou jazykovou úroveň, snad jen pro nadpis 3.1.3. bych použil místo výrazu nukleotidových kyselin, výraz nukleových kyselin.

Dotazy oponenta:

- S ohledem na rozsah metod, mohla by autorka specifikovat její metodický podíl na prezentovaných publikacích?
- Byla provedena *in vivo* studie s xenografty a novým léčivem. Kromě molekulární charakteristiky však další data scházejí. Byl například pozorován antitumorózní efekt taxanu SBT-1216, jak byl hodnocen a byl pozorován lepší účinek než u „standardních“ taxanů?
- Je známo, jak sledované mutace SLC22A3 ovlivňují aktivitu tohoto transportéru?

Závěr:

Dizertační práce autorky, postavená na řadě publikací v impaktovaných časopisech včetně jedné prvoautorské původní práce, dokladuje intenzivní výzkumnou činnost MUDr. Radmily Lemstrové. Předložená dizertační práce splňuje všechny formální i odborné požadavky. Předkladatelka prokázala schopnost řešit vědecké problémy v celé jejich šíři, od rešeršní činnosti, přes plánování a provádění složitých metodologických úkonů až po zpracování dat a jejich odpovídající vědeckou prezentaci.

Doporučuji proto kladné přijetí dizertační práce a její podstoupení k dalšímu řízení, jehož zakončením bude udělení hodnosti Ph.D.

V Hradci Králové dne 5.6.2018


Prof. MUDr. Stanislav Mičuda, PhD.

Ústav farmakologie

LF UK v Hradci Králové