



Oponentský posudek dizertační práce

„Expresse miRNA v adenokarcinomu pankreatu – vztah k morfologickým charakteristikám a prognóze onemocnění“.

Autor: MUDr. Arpád Szabó

3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

Studijní obor: Biologie a patologie buňky

Školitel: prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.

Oponent: prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D., I. ústav patologie, FN u sv. Anny v Brně, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita

Obecná charakteristika práce:

Doktorská dizertační práce MUDr. Arpáda Szabó zpracovává aktuální téma prognosticky vysoce nepříznivé neoplazie - duktálního adenokarcinomu pankreatu (PDAC), konkrétně exprese miRNA v tomto typu malignity a jejího vztahu ke klinicko-patologickým charakteristikám.

Autor předkládá dizertační práci standardně členěnou. V teoretickém úvodu se věnuje problematice duktálního adenokarcinomu obecně, základním charakteristikám miRNA, způsobům jejich detekce, jejich roli v onkogenezi a možnému uplatnění v diagnostice PDAC. Cíle dizertační práce jsou jasně formulovány a sledují dva směry: nalezení optimální endogenní kontroly pro normalizaci při stanovení exprese miRNA ve tkáni PDAC metodou RT-qPCR a vyhodnocení klinicko-patologických korelací a prognostického významu exprese vybraných miRNA na souboru pacientů s resekováním PDAC. Příslušné studie zahrnuly 24 resp. 54 pacientů s karcinomem pankreatu. V metodické části jsou odpovídajícím způsobem charakterizovány jednotlivé soubory a popsána metodika vyšetření.

Ve výsledkové části jsou pak prezentovány detailní výsledky vztahu exprese miRNA v PDAC k endogenním kontrolám, prezentován optimální postup normalizace pro měření exprese miRNA, výsledky vyšetření exprese vybraných miRNA ve tkáni PDAC i tkáni nenádorové a vztahy jednotlivých klinicko-patologických charakteristik PDAC k expresi vybraných



miRNA. Small nucleolar RNA U91 byla podle algoritmu NormFinder vyhodnocena jako nejstabilnější endogenní kontrola pro normalizaci stanovení exprese miRNA ve tkáni PDAC pomocí RT-qPCR. V souboru 54 pacientů s resektabilním PDAC byly prokázány signifikantní rozdíly v expresi miRNA-21, miRNA-96, miRNA-155, miRNA-210 a miRNA-217 v nádorové tkáni ve srovnání s nenádorovou tkání pankreatu. Nebyla zjištěna signifikantní korelace exprese sledovaných miRNA s pokročilostí nádoru, stupněm diferenciaci, přítomností uzlinových metastázy, perineurální či lymfovaskulární invaze ani s celkovou délkou přežití a přežitím do progresu. Zvýšená exprese miR-148a a miR-217 korelovala s tubulárním uspořádáním nádoru, snížená exprese miR-148 s disociativním charakterem růstu a elevovaná exprese miRNA-155 se zvýšenou mitotickou aktivitou nádorových buněk.

Formální úprava a jazyková úroveň práce:

Po obsahové i po formální stránce se jedná o kvalitně zpracovanou dizertační práci, jazyková úroveň práce je vysoká. Vzhledem k odbornosti autora dizertační práce bych očekávala zařazení více než jediného panelu černobílé obrazové dokumentace histopatologických nálezu.

Význam dizertační práce:

Vzhledem k vysoce nepříznivé prognóze PDAC je intenzivní hledání biomarkerů tohoto typu nádorového onemocnění velmi významné, nalezení biomarkeru pro časnou diagnostiku PDAC pak zcela zásadního významu. Problematika miRNA se v tomto směru jeví jako jedna z možných cest a výzkum v této oblasti je vysoce žádoucí, s potenciálem nalezení biomarkerů nejen diagnostických, ale i s prognostickým či prediktivním významem. Předkládaná dizertační práce rovněž přispívá významně metodicky neboť optimalizace metodiky vyšetření exprese miRNA je rovněž zásadního významu.

Výsledky prezentované v dizertační práci jsou předmětem dvou původních prací publikovaných v respektovaných časopisech s impact faktorem, v BMC Cancer (IF 3.265) a Neoplasma (IF 1.771), což reflektuje jejich kvalitu a význam.

Autor dizertační práce se autorsky podílel na publikaci dvou dalších původních prací a jedné kazuistiky.



Otázky:

- Na základě výsledků první studie zaměřené na určení optimální kontroly pro normalizaci stanovení exprese vybraných miRNA pomocí RT-qPCR v karcinomu pankreatu byla podle algoritmu NormFinder vyhodnocena small nucleolar RNA U91 jako nejstabilnější endogenní kontrola. Proč byl použit v rámci druhé studie „alien spike miRNA (miR-39 from *C. elegans*)“ pro normalizaci metody?
- Jednou z hlavních příčin extrémně nepříznivé prognózy PDAC je diagnostika tohoto typu malignity v pokročilých stádiích. Vidíte nějaký potenciál ve využití exprese miRNA v detekci časných stádií PDAC?

Závěr:

Předloženou dizertační práci hodnotím jako kvalitní, prokazující schopnost autora samostatně tvořivě vědecky pracovat, analyzovat a interpretovat dosažené výsledky. Dizertační práce splnila sledované cíle a požadavky kladené na dizertační práci a doporučuji ji proto k obhajobě. Současně doporučuji, aby byl po úspěšné obhajobě autorovi dizertační práce udělen titul Ph.D.

V Brně dne 11. 8. 2020



Markéta Hermanová

prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.

I. ústav patologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

tel. +420543183218

fax. +42043182002

e-mail: marketa.hermanova@fnusa.cz