

Oponentský posudek dizertační práce

Molekulární biomarkery solidních nádorů a jejich využití v prognóze a prevenci nádorových onemocnění

Autorka: Mgr. Kateřina Elsnerová

Pracoviště: Státní zdravotní ústav, Oddělení toxikogenomiky

Školitelka: RNDr. Radka Václavíková, Ph.D.

Předkladatelka zaměřila téma své dizertační práce na zkoumání významu vybraných molekulárních biomarkerů u karcinomu ovaria a karcinomu prsu. Předkládaná dizertační práce je velmi přehledně zpracovaná. Teoretická, úvodní část je obsáhlá, doplněná řadou obrázků a schémat. Představuje velmi dobrý úvod do problematiky, a to jak v oblasti klinické, tak v oblasti molekulární. Vlastní praktická část práce je tematicky členěna na dvě hlavní části, přičemž první je zaměřena na karcinom ovaria a druhá na karcinom prsu. Obě části mají vytyčeno několik dílčích cílů, které autorka zkoumala. Metodická sekce je zpracována kvalitně, autorka zde prokázala dobré teoretické znalosti i praktické dovednosti práce s analytickými a experimentálními metodami, které používala. Výsledky jsou opět zpracovány velmi přehledně a jsou doplněny kvalitně provedenými tabulkami a grafy.

V části zaměřené na ovariální karcinom bylo zjištěno, že exprese řady genů je v nádorové tkáni deregulována a byly zjištěny významné vztahy s klinickými charakteristikami. Jako významné se ukázaly především geny ABCA2/12, ABCB1, PLK1 a PRC1, které byly asociované se stagingem, gradingem nebo proliferační aktivitou a geny ABCA9/10, ABCC9, ABCG2, MSH2 a SLC16A14, které asociovaly s délkou přežívání. Bylo zjištěno, že promotor genu ABCB1 je v nádorové tkáni často hypermetylován a stupeň metylace je ovlivněn podáním chemoterapie. Co se týče zkoumaných polymorfizmů, výskyt SNP rs908832 v genu ABCA2 souvisel s gradingem a výskyt SNP rs2271862 asocioval s přežitím bez progresu (PFS) pacientek. Expresse genu PRC1 byla v nádorech zvýšena a korelovala s proliferační aktivitou. U některých genů byla zjištěna odlišná exprese v peritoneálních metastázách oproti primárnímu nádoru nebo nenádorové kontrolní tkáni. Další součástí práce bylo úspěšné zavedení metodiky pro stanovení cytotoxicity chemoterapeutik a metodiky inhibice genové exprese pomocí siRNA u tří buněčných linií karcinomu ovaria.

V části zaměřené na karcinom prsu byla úspěšně zavedena metodika sekvenování nové generace u krevních vzorků pacientek. Zde byla analyzována zárodečná genetická variabilita genů *ABCC8* a *ABCD2*. Bylo identifikováno 41, respektive 72 genetických variant, 72 % z nich bylo nově popsanych. U šesti z nich byl *in silico* predikován potenciální nepříznivý vliv.

Diskuze je bohatě rozvedená a detailně komentuje všechny důležité zjištěné výsledky v kontextu dosavadní úrovně poznání v dané oblasti. V diskuzi autorka neopomněla zmínit limitace studie, které představují zejména relativně malé soubory pacientek. Ty jsou dostačující pro identifikaci potenciálních biomarkerů, což bylo cílem této práce, ale pro validaci zjištěných poznatků bude třeba soubor v budoucnu rozšířit. Závěr jasně a stručně shrnuje hlavní výsledky. Reference jsou formálně správně uvedeny, jejich množství je dostačující. Dizertační práce je psaná kvalitní češtinou, s minimem překlepů.

K předložené dizertační práci mám dva dotazy:

1. Hodnocení přežití pacientek bylo zaměřeno na přežití bez progresu (PFS). Proč byl zvolen právě tento parametr a nebylo rovněž hodnoceno celkové přežití (OS)?
2. Existují důkazy, případně hypotézy, o substrátové specificitě u jednotlivých typů ABC transportérů, co se týče typu cytostatika? Bylo by tak možné využít zjištěnou genetickou, potažmo funkční, variabilitu k predikci efektu specifického cytostatika, respektive k výběru optimální systémové léčby?

Celkově hodnotím předloženou dizertační práci jako velmi zdařilou. Autorka jasně prokázala dobré znalosti dané problematiky, rovněž pak praktické zvládnutí použitých analytických a experimentálních metod a v neposlední řadě i vysoký potenciál kvalitní publikační činnosti, což dokládá i řadou publikací v mezinárodních odborných žurnálech.

Navrhuji tuto práci přijmout k obhajobě a v případě úspěšné obhajoby udělit Mgr. Kateřině Elsnerové akademický titul doktor ve zkratce Ph.D.

V Plzni dne 20. 8. 2020

doc. MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň

Laboratoř nádorové léčby a regenerace tkáně, Biomedicínské centrum LF v Plzni UK