



Oponentský posudek disertační práce na téma: Diagnostické a prognostické markery v ěře cílené léčby CRC

Autor: MUDr. Veronika Veškrňová

Školící pracoviště: Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha 4 – Krč.

Školitel: Doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph. D.

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

Posuzovaná disertační práce je zpracována ve formě komentovaného souboru publikací. V teoretickém úvodu se autorka popisně zaměřuje na současný stav problematiky kolorektálního karcinomu, zejména ve vztahu k epidemiologii, diagnostice, terapii a také se podrobněji věnuje současným prognostickým a prediktivním markerům tohoto onemocnění. Cíle práce jsou pochopitelné a jasně zformulované. Metodika a design práce jsou adekvátní vytyčeným cílům, což dokumentují výsledky této práce, které jsou na závěr diskutovány a sumarizovány. Součástí spisu je 7 příložených publikací přímo korespondujících s tématem disertační práce – 6 původních (všechny v časopisech s IF, u jedné je MUDr. Veškrňová prvním autorem) a 1 přehledová práce v časopise s IF. Práce jsou členěny dle tématu na původní klinické práce zaměřené na cílenou léčbu kolorektálního karcinomu, původní práce zaměřené na roli miRNA u kolorektálního karcinomu, původní práce zaměřené na funkční polymorfismy genů DNA-repair systému ve vztahu ke kolorektálnímu karcinomu. Přehledový článek následně shrnuje biochemické faktory ovlivňující efekt cytostatik ze skupiny fluoropyrimidinů v léčbě kolorektálního karcinomu. Celkový IF publikací přímo související s tématem disertační práce je 30,4, což jasně dokumentuje vědecký přínos této práce.

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

Odborná náplň disertační práce navazuje na problematiku dlouhodobě řešenou školitelem v oblasti retrospektivních analýz výsledků klinické praxe u preparátů cílené terapie v onkologii a jejich



korelací s výsledky, které tato léčiva měla v klinických studiích. Dále pak práce úzce navazuje na problematiku dlouhodobě řešenou zapojeným vědeckým týmem dr. Vodičky v oblasti analýzy genů DNA-repair systému a významu jejich alterací pro výsledky terapie a prognózu onkologických pacientů. Za významné výsledky této práce považují retrospektivní ověření neovlivnění celkového výsledného léčebného efektu cílené anti-EGFR terapie i v případě opožděného přidání anti-EGFR monoklonální protilátky až v průběhu probíhající 1. linie chemoterapie pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC), což je někdy nutné v klinické praxi, která se často významně liší od jasně definovaných podmínek klinických studií. Další retrospektivní analýza pacientů s mCRC bez přítomné aktivující KRAS mutace neprokázala žádné rozdíly v celkovém přežití mezi kohortami pacientů léčenými různými sekvencemi anti-VEGFR a anti-EGFR preparáty v 1. a 2. linii onkologické systémové léčby. Tyto závěry považují za významné s ohledem na klinickou praxi a mohly by být zpracovány následně jako informativní report pro klinické onkology např. formou přehledového článku v časopise České onkologické společnosti.

Původní práce zaměřené na roli miRNA v patogenezi a prognóze kolorektálního karcinomu identifikovaly specifický prediktivní miRNA profil pro pacienty s karcinomem rekta léčených adjuvantní chemoterapií založené na bázi 5-fluorouracilu. Vyšší hladiny miRNA-17, -18a, -18b, -19a, -19b, -20a, -20b a -106a v nádorech korelovaly s vyšším rizikem relapsu nemoci u pacientů a *in vitro* se podařilo prokázat, že jejich nadměrná exprese stimulovala buněčnou proliferaci v případech buněčných linií karcinomu rekta. Autorka disertační práce se domnívá, že miRNA z klastru miR-17/92 představuje potenciální neinvazivní biomarker pro predikci prognózy po léčbě u pacientů s nádory rekta, což je slibný pilotní výsledek, který by si jistě zasloužil validaci na rozsáhlejší souboru. Následně byla provedena i poměrně rozsáhlá studie případů a kontrol (1111 CRC případů a 1469 zdravých kontrol) zaměřená na studium miRNA polymorfismů jako potenciálních rizikových faktorů vzniku a průběhu kolorektálního karcinomu. I zde bylo nalezeno několik potenciálních rizikových a prediktivních faktorů pro další studium. Na závěr se autorka v práci zabývá prognostickým a prediktivním významem polymorfismů v genech DNA-repair systému na souboru pacientů z České republiky (1832 případů a 1172 kontrol) a v rakouské validační kohortě (950 případů a 820 kontrol). Ve shodě s *in silico* modely byly nalezeny významné asociace různých genetických variant genů *REV3L*, *POLQ* a *NEIL3* s přežitím a klinickými výsledky u pacientů s kolorektálním karcinomem z České republiky, které se však nepodařilo potvrdit následnou verifikací na validační kohortě z Rakouska.



Projekt tedy významně přispívá ke snaze optimalizovat a individualizovat poskytovanou onkologickou péči a dále jej posouvá.

K formálnímu a jazykovému pojetí práce nemám výhrady, stejně tak jsou použity i vhodné a recentní citace k dané problematice.

Připomínky oponenta:

K práci nemám z pohledu oponenta žádných připomínek.

Dotazy oponenta:

K předložené práci mám tři dotazy, který však nesnižují její kvalitu.

- 1) Autorka práce uvádí, že „Vybrané polymorfismy v genech opravující DNA (*REV3L*, *POLQ* a *NEIL3*) byly identifikovány jako prediktivní faktory pro přežití pacientů“. (Zřejmě se sporadickou formou CRC). Jaká je role genetických variant v DNA opravných drahách, jež mají zřejmě jen malý dopad na fenotyp, při vzniku (risk), progresi a predikci CRC? Do jakého kontextu by autorka zařadila své výsledky u *REV3L*, *POLQ* a *NEIL3* s výsledky práce Pardini et al., Int J Cancer 2020 (GWAS na velkém souboru CRC pacientů)?
- 2) Práce týkající se SNPs často přinášejí kontroverzní výsledky a jen raritně se tyto výsledky podaří replikovat na jiném souboru pacientů, což dokazuje i tato disertační práce. Jak si toto autorka vysvětluje?
- 3) Ráda bych se navíc autorky zeptala na její názor na význam testování DPD/DPYD genetických variant u pacientů s kolorektálním karcinomem, jako biomarkeru toxicity, a v čem vidí největší problém s jeho zavedením do rutinní klinické praxe?



Závěr:

Předložená disertační práce splňuje všechny formální i odborné požadavky. MUDr. Veškrňová prokázala schopnost k samostatné tvořivé vědecké práci, včetně optimalizace a zavedení metodiky potřebné k plnění vytyčených vědeckých cílů, analýzu a zhodnocení výsledků i jejich adekvátní prezentaci.

Závěrem tedy lze konstatovat, že disertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Olomouci dne 1. 4. 2021

Lékař

*TA UP
Onkologická
klinika
MUDr., Ph.D.*

Doc. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, PhD.

Onkologická klinika Fakultní nemocnice v Olomouci

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci