

V Praze, 31.12.2022

Oponentský posudek disertační práce

Klinicko-patologická charakteristika kolorektálního karcinomu produkujícího mucin

MUDr. Ladislav Sojka

Disertační práce se věnuje tématu kolorektálního karcinomu se zaměřením na tumory produkující mucin a zkoumá vliv exprese genu *MUC13* a miR-4647 na biologické vlastnosti nádorových buněk v experimentu i charakteristiky přežití u pacientů s kolorektálním karcinomem.

Předložená práce po formální stránce, svým rozsahem i obsahem splňuje všechny požadavky na disertační práci. Zvolené téma je velmi aktuální – kolorektální karcinom představuje jeden z nejčastějších nádorů, které onkochirurg řeší, současně se jedná o tumor s trvale poměrně vysokou mortalitou, u kterého se stále hledají nové terapeutické postupy, prognostické faktory, molekulární markery a vhodné cíle pro biologickou léčbu.

Disertační práce obsahuje dvě části – část teoretickou a navazující část experimentální. V teoretické části autor přehledně shrnuje epidemiologii kolorektálního karcinomu, jeho rizikové faktory včetně hereditárních syndromů, možnosti screeningu, diagnostiky, staging, nádorové markery, prognostické a prediktivní faktory, klinickou prezentaci i zásadní aspekty multimodální léčby – chirurgické i ostatní onkologické. Samostatná kapitola je věnovaná mucin-produkujícím tumorům a genu *MUC13*.

Experimentální část je rovněž obsáhlá a zahrnuje vyšetření klinických vzorků a experimenty na buněčných liniích. Autor zde ve spolupráci s vědeckými pracovníky z Ústavu experimentální medicíny AV ČR vyšetřoval expresi *MUC13* na úrovni mRNA a proteinu a expresi miR-4647 v tkáni kolorektálního karcinomu a normální okolní tkáni a výsledky koreloval s celkovým přežitím pacientů. Na dvou buněčných liniích poté demonstroval efekt zvýšené exprese miR-4647 po transfekci buněk touto miRNA, a efekt snížené exprese genu *MUC13* po jeho silencingu pomocí specifické siRNA ve vztahu k biologickému chování buněk – tvorbě kolonií a schopnosti migrace. Výsledky práce přinášejí nové poznatky o možné roli *MUC13* v patogenezi kolorektálního karcinomu a miR-4647 jako negativního regulátoru *MUC13*.

Práce je dobře napsaná, členění je logické, autor se dobře orientuje jak v oblasti klinické, tak v oblasti molekulárně-biologické. V práci jsou ojedinělé překlepy a drobné nepřesnosti, ale kvalitu práce a její význam to nijak neovlivňuje. Citace jsou uváděny správně, většina je skutečně aktuálních.



Tel.: 261 083 492

e-mail: onkolog@ftn.cz

web: www.ftn.cz

Bankovní spojení: ČNB, č.ú.: 20001-36831041/0710

IČO: 00064190

DIČ: CZ00064190

Experimentální část je poměrně komplikovaná, zahrnuje řadu technicky náročných metod a analýz, jejichž osvojení muselo být pro postgraduálního studenta z klinického chirurgického oboru velmi náročné a jistě zasluhuje uznání. Statistická významnost některých výsledků je spíš hraniční a význam nálezů pro reálnou klinickou praxi je zatím otazný, ale taková je situace při zkoumání všech nových biomarkerů a molekulárních prognostických faktorů. V diskuzi autor správně interpretuje vlastní nálezy v kontextu dostupných informací a hledá jejich reálná vysvětlení.


Komentáře a otázky:

Autor udává, že mucinózní tumory ve studii exprimovaly *MUC13* s nižší intenzitou, v porovnání s adenokarcinomy (25 % vs. 34 %). Jak tento nález vysvětluje?

Expresí miR-4647 byla signifikantně nižší u žen než u mužů, při podobné expresi *MUC13*. Pacienti s nižší expresí miR-4647 vykazovali lepší celkové přežití. Byly mezi ženami a muži signifikantní rozdíly v dalších charakteristikách kolorektálního karcinomu, které souvisí s jeho biologickými vlastnostmi a mohou ovlivňovat přežití – např. zastoupení tumorů pravého a levého tračníku? Byly rozdíly v expresi *MUC13* a miR-4647 u nádorů pravého vs. levého tračníku a u nádorů s mutacemi genů *RAS*, *BRAF* oproti nádorům bez těchto mutací?

V závěru autor uvádí hypotézu, že *MUC13* uvolněný z povrchu nádorových buněk do séra pacientů s gastrointestinálním karcinomy by mohl být vhodný nádorový marker. Existují již nějaké práce na toto téma? Je *MUC13* v séru onkologických pacientů detekovatelný?

Souhrnem, předložená disertační práce plně splňuje požadavky na tento typ práce. Autor prokázal, že si dobře osvojil základy vědecké práce a klinického výzkumu a má všechny předpoklady toto dále rozvíjet. Znalost molekulárně-biologické podstaty nádorových onemocnění je klíčová pro optimalizaci léčby onkologických pacientů a také vývoj nových léčebných postupů. I když implementace do klinické praxe je většinou dlouhodobou záležitostí, výsledky studií jako je tato jednoznačně přispívají k pokroku v onkologické terapii. Osobně oceňuji, jak se autor vypořádal s tímto obtížným tématem, které by klidně mohlo být hlavní náplní disertační práce i postgraduálního studenta v oboru molekulární biologie. Vzhledem k tomu, jak je pro plánování onkologické léčby nutná stále těsnější multioborová spolupráce, lékař, jehož vědomosti přesahují do oblasti ostatních oborů, mimo vlastní specializaci, je pro funkci multidisciplinárních týmů a koordinace léčebných postupů u onkologických pacientů nesmírně přínosný. Autor tak může uplatnit nabyté zkušenosti nejen v další vědecké práci, ale i v klinické praxi. Disertační práci doporučuji k obhajobě a autora k udělení titulu PhD.



MUDr. Ludmila Boublíková, PhD
Onkologická klinika
1. LF UK a Fakultní Thomayerova nemocnice