

V Plzni 28.4.2011

Oponent: Doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D.
Onkologické a Radioterapeutické odd. FN Plzeň
E.Beneše 13, 305 99
Plzeň

Věc: Oponentský posudek disertační práce

Disertační práce: *Genetický polymorfismus biotransformačních enzymů a riziko vzniku karcinomu pankreatu v České republice*

Oponentský posudek disertační práce

Autor disertační práce: MUDr.David Vrána, 1.LF UK v Praze

V teoretickém úvodu své práce MUDr. Davida Vrána zpracoval charakteristiku studovaného onemocnění – karcinomu slinivky břišní. Shrnuje základní poznatky o epidemiologii, diagnostice a terapii této nemoci. Díky jeho rozsáhlým zkušenostem z léčby pacientů na Onkologické klinice VFN a v Onkologickém centru Baťovy nemocnice Zlín je tato část zpracována precizně a přehledně. Poté autor shrnuje poznatky o molekulární podstatě tohoto nádoru a poukazuje na celou řadu dosud nevyřešených problémů u této diagnózy. Řešení vybraných otázek se pak stává cílem jeho vědeckého výzkumu. Metodické přístupy ke studiu zvolených genových alterací jsou prezentovány vyčerpávajícím a srozumitelným způsobem. Kapitoly výsledky a diskuze jsou psány jako komentář závěrů publikovaných v jednotlivých periodících. Jsou přehledně zpracovány a vhodně doplněny grafy a tabulkami. Diskuze obsahuje kritické zhodnocení vlastních výsledků ve vztahu k výsledkům dosažených jinými pracovními skupinami.

V práci je citováno čtyřicet jedna prací jiných autorů. Její přílohou je anamnestický dotazník, kterým byla zjišťována expozice potenciálním kancerogenům a rozmanité faktory životního stylu.

Disertační práce je psaná v českém jazyce, má 43 stran textu a její součástí je pět tabulek a pět grafů a schémat, jeden přehledný obrázek. Nedílnou součástí předkládané disertační práce je i přehled publikací autora.

A) Aktuálnost tématu disertační práce.

Práce se pokouší řešit velmi aktuální problém současné onkologie – identifikovat skupiny osob se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu slinivky břišní, které by měly podstupovat specifický program sekundární prevence s cílem snížit mortalitu na toto dnes vysoce letální onemocnění.

B) Splnění stanovených cílů

Cíle práce, tak, jak jsou definovány na straně 15, tedy:

- zjistit, zda vybrané polymorfizmy biotransformačních enzymů modifikují riziko vzniku karcinomu pankreatu v české populaci.
- studovat prognostický význam vybraných polymorfizmů u nemocných s karcinomem slinivky břišní.
- vyhodnotit relativní váhu jednotlivých epidemiologických faktorů, které jsou považovány za rizikové ve vztahu ke vzniku karcinomu pankreatu.

byly studentem řešeny a jsou v plném rozsahu publikovány.

C) Postup řešení, výsledky práce a konkrétní přínosy disertanta

Předkládané výsledky práce jsou v souladu s pracemi publikovanými na podobné téma.

D) Význam pro praxi a rozvoj vědního oboru

Výsledky experimentů MUDr. Davida Vrány ukazují, že některé polymorfismy v genech pro biotransformační enzymy modifikují riziko vzniku karcinomu pankreatu. Jeho práce je provedena na celosvětově druhém největším souboru nemocných a je první svého druhu, která je publikována u osob slovanského původu. Získané výsledky by bylo vhodné v budoucnu povrdit na rozsáhlejším validačním souboru pacientů. Jsou též dobrým základem pro tvorbu multivariačního modelu, kterým může být komplexně hodnoceno riziko vzniku karcinomu pankreatu.

E) Formální úprava práce a její jazyková úroveň

Práce má odpovídající formální členění a dobrou jazykovou i grafickou úroveň.

F) Publikační činnost disertanta

Publikační činnost disertanta splňuje požadavky k obhajobě disertační práce vypsané oborovou radou Molekulární a buněčná biologie, virologie a genetika. MUDr. David Vrána je hlavním autorem dvou prací publikovaných v časopisech s impakt faktorem, spoluautorem dvou prací publikovaných v periodících s impakt faktorem a spoluautorem dvou dalších prací publikovaných v tuzemských časopisech bez impakt faktoru. Tyto práce, jakož i další sdělení MUDr. Davida Vrány, které byly publikovány formou abstrakt nebo posterů na zahraničních konferencích, našly odezvu u jiných autorů a byly již mnohokrát citovány.

Závěr

MUDr. David Vrána prokázal v disertační práci schopnost definovat vědeckou hypotézu, zpracovat potřebnou rešerši a samostatně provádět jak vlastní experimenty, tak i následné statistické analýzy. **Disertační práci doporučuji k obhajobě před komisí oborové rady Molekulární a buněčná biologie, virologie a genetika a doporučuji udělení titulu Ph.D.**

Závěrem mám k autorovi několik otázek:

1. Autor v práci reálně vysvětlil, že jedinou kurativní metodou u nemocných s karcinomem pankreatu je radikální kurativní resekce u časných stadií nádorového onemocnění. Stanovení nádorových markerů či rozlišovací schopnost zobrazovacích metod neumožňuje časnou diagnostiku nádorů pankreatu. Jaké jsou reálné možnosti užití metod molekulární biologie v primárním screeningu u nemocných s vysokým rizikem karcinomu pankreatu?
2. Jaké jsou současné možnosti léčby nemocných s inoperabilním karcinomem pankreatu s ohledem na biologickou léčbu?
3. Byla v případě kontrolní skupiny nemocných brána v úvahu adjustace na věk za účelem

možnosti přímého srovnání se skupinou nemocných s nádorovým onemocněním pankreatu, kde je vysoká incidence mezi 50- 60. rokem věku nemocných?

4. Jaký je názor autora na sledování nádorových markerů u nemocných s pokročilým nádorovým onemocněním pankreatu, pokud nemáme adekvátní účinnou léčbu nemocných s tímto nádorovým onemocněním?


Doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D.

opč 