



Faculty of Medicine
and Dentistry
Palacký University Olomouc

Oponentský posudek disertační práce na téma:

Morfologická a genomická charakterizace cirkulujících nádorových buněk u metastatického kolorektálního karcinomu

Autor: Dipl. Biol. Jana-Aletta Thiele

Školící pracoviště: Laboratoř nádorové biologie, LF UK v Plzni

Školitel: Mgr. Pavel Pitule, PhD.

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

Posuzovaná dizertační práce je zpracována ve formě plnohodnotného spisu, včetně podrobného popisu metodiky i výsledků, které autorka neomezila jen na příložené publikace. V teoretickém úvodu se autorka popisně zaměřuje na současný stav problematiky kolorektálního karcinomu, zejména ve vztahu k epidemiologii a patogenezi a také na popis cirkulujících nádorových buněk, stavu současného poznání o možnostech jejich detekce a uplatnění v klinické praxi. Cíle práce jsou pochopitelné a jasně zformulované. Metodika a design práce jsou adekvátní vytyčeným cílům, což dokumentují výsledky této práce, které jsou na závěr náležitě diskutovány a sumarizovány. Součástí spisu jsou 4 příložené publikace přímo korespondující s tématem dizertační práce – 2 původní (1 v recenzovaném časopise bez IF, kde je Jana-A. Thiele spoluautorkou a 1 připravená prvoautorská publikace, která je v recenzním řízení v časopise s IF), 1 kapitola v knize a 1 velmi kvalitní prvoautorská přehledná práce komplexně shrnující problematiku nádorových buněk v časopise s IF 15,95. Vzhledem k výsledkům a zpracování prvoautorské původní publikace lze očekávat její přijetí do kvalitního impaktovaného časopisu, a autorka by tak měla splnit kritéria požadována k udělení PhD titulu z pohledu vědecké a publikační aktivity.

Řešené téma je aktuální. Zvolené metody řešení byly přiměřené a výsledky odpovídají vytyčeným cílům.



Odborná náplň dizertační práce analyzuje cirkulující nádorové buňky u 47 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem s přihlédnutím na klinicko-patologická data, jako je stadium nemoci, genetický profil primárního tumoru, lokalizace primárního tumoru, počet a lokalizace metastatického postižení, přežívání pacientů. Při srovnání množství detekovaných cirkulujících nádorových buněk před resekcí výkonem a v pooperačním období byla ve shodě s jinými pracemi popsána snížená nálož cirkulujících nádorových buněk v periferní krvi po chirurgickém odstranění primární nádorové masy, méně potom po odstranění jaterních metastáz, kdy již v periférii stále přetrvávala poměrně vysoká koncentrace cirkulujících nádorových buněk. Zároveň bylo zjištěno kratší přežívání pacientů (OS) v případě přítomnosti klastrů cirkulujících nádorových buněk (nad 8 buněk) v krvi pacientů před chirurgickým výkonem, což by mělo být ověřeno jako potenciální prognostický marker na větším a prognosticky homogennějším souboru pacientů. Vyšší počet cirkulujících nádorových buněk byl také nalezen u pacientů s přítomností *KRAS* mutace.

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 několik dotazů, které však nijak nesnižují její kvalitu.

1/ *KRAS* mutace je známý prognostický a prediktivní marker kolorektálního karcinomu, nicméně z pohledu prognózy pacientů je v současnosti nejvýznamnějším negativním prognostickým molekulárně genetickým markerem přítomnost *BRAF* mutace, což je spojeno s horším OS, s výrazně nižším profitem z případného chirurgického výkonu a s horší odpovědí na systémovou léčbu. Byl soubor hodnocen i s přihlédnutím na *BRAF* status primárního tumoru?

2/ Při pohledu na genetické alterace nalezené v cirkulujících nádorových buňkách a v párových tkáních nádorů je zřejmé, že se poměrně zásadně liší. Toto zjištění však vnáší kontroverzi pro využití tzv. tekuté biopsie k molekulárně-genetickému vyšetření nádorových buněk k indikační verifikaci cílené terapie.



3/ Jak byla zohledněna následná pooperační systémová léčba (chemoterapie, cílená terapie) při hodnocení souboru?

Závěr:

Předložená dizertační práce splňuje všechny formální i odborné požadavky. Dipl. Biol. Jana-Aletta Thiele 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 autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Olomouci dne 26. 8.2018

LÉKAŘSKÁ FAKULTA UP
Onkologická klinika
Prof. MUDr. Miroslav Melicher, Ph.D.

Doc. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, PhD.

Onkologická klinika Fakultní nemocnice v Olomouci

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci