

Oponentský posudek dizertační práce

Název práce: Studium signálních drah modulujících mnohočetnou lékovou rezistenci.

Autor: RNDr. Pavel Dvořák

Pracoviště: Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni,

Předmět dizertace

Dizertační práce se formou komentovaného souboru 5 publikovaných prací (z toho 4 s impact factorem) zabývá problematikou rezistencí nádorů na onkologickou léčbu, zejména problematikou mnohočetné lékové rezistence. Konkrétně je práce zaměřena hlavně na vztah expresního profilu ABC proteinů, cytogenetických aberací a regulaci intracelulárních signálních kaskád k prognóze různých nádorových onemocnění a užití jejich vyšetření v prediktivní diagnostice.

Formální úprava a členění

Dizertační práce sestává z 88 stran vlastního textu (včetně reprintů komentovaných prací) a 7 stran přílohy tvořené seznamem použitých literárních zdrojů, přehledem dalších 9 publikací, na nichž se autor autorsky podílel, a seznamem 5 nejdůležitějších kongresových sdělení. V samotném textu dizertační práce je užitó zvyklé formální členění. V úvodní teoretické části na 10 stranách autor definuje fenomén rezistence na nádorovou léčbu, zejména mnohočetné lékové rezistence, uvádí její možné příčiny, s hlubším rozбором problematiky ABC proteinů a chromozomální nestability. V praktické části jsou na 4 stranách nejprve konkretizovány cíle práce a přesně popsána metodika od způsobu získání vzorků nádorů (případně i nenádorové tkáně) kolorekta, prsu, pankreatu, kostní dřeně a periferní krve, přes použití kvantitativní real time PCR, fluorescenční in situ hybridizace, až po finální statistické zpracování dat. Výsledky praktické části jsou na 72 stranách podány formou reprintů publikovaných prací s následným komentářem. První komentovaná práce se zabývá studiem expresního profilu ABC v nádorových buňkách jako klinicky významného znaku nádorových buněk, druhá studuje vztah cytogenetických aberací, zejména aberací asociovaných s MDS, s prognózou AML po transplantaci allogenních kmenových buněk, třetí je věnována prognostickému významu $t(2;11)(p21;q23)$ bez rearanže MLL genu v myeloidních buňkách MDS. Čtvrtá publikace má formu přehledového článku o problematice přerušení cílené léčby CML inhibitory RTK. Poslední komentovaná studie demonstuje 2 klinickými kazuistikami na pozadí souboru 53 případů ALL s cytogenetickým vyšetřením význam tohoto vyšetření ve skupině dětských akutních lymfoblastických

leukémií. Závěr praktické části je věnován shrnutí dosažených výsledků a jejich korelaci s vytyčenými cíly.

Aktuálnost

Práce řeší stále aktuální a velmi složitou problematiku biologie interakce nádorových buněk s jejich okolím, a to za použití moderních metod molekulární biologie, které jsou nezbytné pro další rozvoj nejen porozumění nádorovému růstu, ale zejména cílené účinné protinádorové terapie.

Zvlášť pozitivní prvky práce

- jasně definované cíle a metodika
- zaměření studií plně odpovídá vytyčeným cílům a výsledky odpovídají na otázky stanovené v hypotézách
- vhodné zvolení statistického zpracování výsledků

Kritické poznámky

Jde pouze o marginální poznámky, jež v žádném případě nesnižují vědeckou úroveň dizertační práce.

- dizertační práce obsahuje několik stylistických nedostatků a gramatických chyb
- v seznamu zkratk je ne zcela správně uveden výklad zkratky CML (podle současné WHO klasifikace je přesné znění „chronická myelogenní leukémie“) a mírně matoucí je i výklad zkratky ABC (nejedná se o ATP-vázající doménu, ta je pouze jednou z domén tohoto proteinu). Jde však pouze o nevýznamné opomenutí, protože v dalším textu je celý název ABC uváděn správně

Celková koncepce

Autor prokazuje výbornou orientaci jak v aktuálních poznatcích o deterioraci regulace buněčných funkcí nádorových buněk, tak v metodice současné molekulární biologie. Ve spojitosti s klinickým významem těchto znalostí a užitých metod tak autor vytváří harmonickou koncepci diagnosticko-terapeutického přístupu k nádorovým onemocněním.

Otázky pro autora dizertační práce

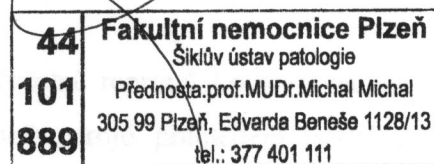
1. Jakým způsobem by autor zařadil obecné expresní profily ABC genů, které navrhuje jako nový atribut kancerogeneze, mezi v současnosti přijaté atributy?
2. Uplatňují se také chromosomální aberace na deregulaci exprese ABC genů v nádorových buňkách?

Závěr

Posuzovaná dizertační práce splňuje všechny standardy kladené na dizertační práci v oboru a splňuje stanovené cíle. Na základě výše uvedeného jednoznačně doporučuji práci MUDr. Pavla Dvořáka k obhajobě a získání titulu Ph.D.

V Plzni 27. 4. 2017

Doc. MUDr. Ondřej Daum, Ph.D.



UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Plzni
Šiklův ústav patologie
305 99 Plzeň, E. Beneše 13