

## OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Autor: **Mgr. Petr Šteiner**

Pracoviště: Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, Šiklův ústav patologie

Studijní obor: Patologie

Název práce: **Korelace molekulárně-genetických a morfoloických faktorů vzácných nádorů slinných žláz**

Školitelka: Prof. MUDr. Alena Skálová, CSc.

Předkládaná doktorská dizertační práce byla vypracována na Šiklově ústavu patologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni pod vedením školitelky Prof. MUDr. Aleny Skálové, CSc., vedoucí výuky Lékařské fakulty na tomto pracovišti. Mnohaleté zaměření tohoto univerzitního ústavu na problematiku nádorů slinných žláz bylo dostatečnou zárukou všestranné připravenosti zvolené téma úspěšně řešit. Mezioborovou spoluprací dizertanta jako molekulárně-cytogenetického pracovníka a školitelky patoložky je třeba jednoznačně ocenit.

### **Volba a aktuálnost tématu**

Dizertační práce se zabývá vztahem mezi morfoloickými a molekulárně genetickými nálezy u vybraných zhoubných nádorů slinných žláz, se zaměřením na využití detekce translokací jako diferenciálně diagnostických markerů u této skupiny vzácně se vyskytujících karcinomů.

Dizertační práce zahrnuje čtyři hlavní tematické okruhy: 1) adenoidně cystický karcinom, 2) sekreční karcinom mamárního typu (MASC), 3) přehledové články o využití molekulárně genetických metod u nádorů slinných žláz a 4) světlobuněčný myoepiteliální karcinom s přestavbou genu *EWSR1*.

Zaměření výzkumu na molekulárně genetické charakteristiky vybraných zhoubných nádorů slinných žláz je mimořádně vhodné a velmi aktuální. Z tohoto hlediska je volbu tématu dizertační práce nutné jednoznačně ocenit.

### **Formální úprava disertační práce**

Předložená dizertační práce je komentovaným souhrnem dvou prvoautorských článků přijatých do tisku (jeden článek bude publikován v časopise s impakt faktorem) a 12 spouautorských publikací týkajících se nádorů slinných žláz, z nichž 9 bylo publikováno či přijato k publikaci v časopisech s impakt faktorem. Zbývající tři články byly publikovány v recenzovaných časopisech bez impakt faktoru.

Dizertační práce má celkem 211 stran textu, včetně výčtu použité literatury zahrnujícího celkem 66 recentních citací, což ukazuje na výbornou orientaci uchazeče v dané problematice. Součástí práce jsou vložené plnotextové kopie 14 již zveřejněných či k publikaci přijatých článků a 2 obrázky umístěné přímo do vlastního textu kapitoly „Předmluva“. Práce je členěna standardním způsobem a její celkové grafické uspořádání je zdařilé.

V dizertační práci se vyskytují ojedinělé překlepy, drobné formální nedostatky či odborné nepřesnosti:

- a) s. 1 – oficiální název vysoké školy je od 1. 9. 2016 „Univerzita Karlova“ a nikoli „Univerzita Karlova v Praze“ (viz Opatření rektora č. 20/2016),
- b) s. 4 – překlep v posledním odstavci – „v souvislosti s onemocněním“ a nikoli „v souvislosti o onemocnění“,
- c) s. 13 – 2 překlepy v prvním odstavci – „čtvrtý“ a nikoli „třetí“ a „significance“ a nikoli „signifikance“,
- d) s. 142 – článek Skálová et al. publikovaný v únorovém čísle AJSP nemá kompletní bibliografické údaje, ačkoli jsou tyto již k dispozici,
- e) s. 190 – správný název nádoru je „světlobuněčný odontogenní karcinom“ nikoli „světlobuněčný odontogenní tumor“.

## **Předmluva**

V předmluvě autor seznamuje čtenáře s použitými molekulárně genetickými metodami a se základní charakteristikou ke studiu vybraných nádorů slinných žláz. Celkové zpracování této kapitoly je koncisé a uvádí čtenáře srozumitelným způsobem do řešeného tématu.

## **Cíle dizertační práce**

Cíle dizertační práce nejsou uvedeny v samostatné kapitole, ale jsou zmíněny v úvodních komentářích k jednotlivým tematickým okruhům, což je dáno typem dizertační práce, která je komentovaným souborem prací. Výsledky ve formě velmi kvalitních publikací však dokazují, že stanovené cíle byly v jednotlivých případech beze zbytku splněny.

## **Materiál a metodika**

Materiál a metodika je podrobně zmíněna u jednotlivých publikací. Použité metody jsou adekvátní.

## Výsledky

První část je věnována adenoidně cystickému karcinomu. Bylo zjištěno, že translokace t(6;9) *MYB-NFIB* a/nebo translokace t(8;9) *MYBL1-NFIB* představují spolehlivý diferenciálně diagnostický marker tohoto typu nádoru. Dále bylo prokázáno, že vzhledem ke statisticky významně nižšímu přežívání pacientů se ztrátou lokusu 1p36, může tato delece sloužit jako marker nepříznivé prognózy onemocnění.

Druhá část se zabývá sekrečním karcinomem mamárního typu (MASC), který byl na pracovišti dizertanta a školitelky prioritně popsán jako nová jednotka a který se vyznačuje translokací t(12;15) *ETV6-NTRK3*. Dalším prioritním pozorováním byl popis nové fúze *ETV6-RET* u menší části případů MASC.

Třetí část tvoří přehledové články, z nichž jeden prvoautorský se zabývá detailním popisem molekulárně-genetických metod používaných k diagnostice adenoidně cystického karcinomu. Další dva spoluautorské články shrnují poznatky o biologickém chování, morfologii, prognostice a molekulární genetice vybraných karcinomů slinných žláz.

Ve čtvrté části je uvedena práce zabývající se vztahem mezi zlomem genu *EWSR1* a morfologií vybraných salivárních nádorů s převažující světlobuněčnou složkou. Výskyt zlomu genu *EWSR1* byl zjištěn u několika typů nádorů slinných žláz a není tedy specifický pro světlobuněčný karcinom postihující většinou malé slinné žlázy.

## Otázky pro uchazeče

1. Jaká je senzitivita a specificita imunohistochemické detekce proteinu MYB oproti detekci translokace genu *MYB* a jaké jsou případně příčiny diskrepance?
2. Je na Vašem pracovišti rutinně prováděna detekce translokace genu *MYB* a delece 1p36 v rámci diagnostiky adenoidně cystického karcinomu?
3. Byl zjištěn rozdíl v nějakých klinicko-patologických parametrech mezi skupinami adenoidně cystického karcinomu s rozdílným profilem exprese microRNA (viz s. 38-73)?
4. Lze spolehlivě diagnostikovat sekreční karcinom mamárního typu bez molekulárně genetické analýzy? Jaké imunohistochemické protilátky lze případně pro diagnostiku doporučit?
5. Co způsobuje světlost cytoplazmy buněk některých nádorů s přestavbou genu *EWSR1*?
6. Jaký byl podíl dizertanta na publikacích Andreasen S et al. Mod Pathol 2018 (viz s. 23-37) a Andreasen S et al. Virchow Arch (viz s. 38-73)?

## **Celkové zhodnocení**

Mgr. Petr Šteiner předložil kvalitní dizertační práci, která navazuje na recentní výzkum karcinomů slinných žláz a která významně přispívá k hlubšímu pochopení molekulárně genetických charakteristik této skupiny nádorů. Zvláště je třeba ocenit prioritní objevy u sekrečního karcinomu mamárního typu a nález negativního prognostického významu delece 1p36 u adenoidně cystického karcinomu.

Dizertant prokázal hluboké znalosti studované problematiky a osvědčil své schopnosti samostatně vědecky pracovat a kriticky hodnotit dosažené výsledky. Lze předpokládat, že bude v započaté vědecko-výzkumné práci nadále úspěšně pokračovat.

**Mgr. Petr Šteiner jednoznačně splnil všechny požadavky kladené na dizertační práci stanovené podle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. a doporučuji ji k obhajobě.**

---

Doc. MUDr. Jan Laco, Ph.D.

Fingerlandův ústav patologie

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Fakultní nemocnice Hradec Králové

V Hradci Králové, 15. května 2018