

Oponentský posudek dizertační práce

Název práce: Expresse miRNA v adenokarcinomu pankreatu – vztah k morfolo­gickým charakteristikám a prognóze onemocnění.

Autor: MUDr. Arpád Szabó

Pracoviště: Univerzita Karlova, 3. Lékařská fakulta

Předmět dizertace

Dizertační práce se zabývá problematikou miRNA v nádorech, zejména v duktálním adenokarcinomu pankreatu, a to jednak s důrazem na možnosti využití průkazu změn exprese vybraných miRNA v diferenciální diagnostice mezi nádorovou a nenádorovou lézí, jednak se zaměřením na prognostický význam alterace exprese vybraných miRNA a vztah k jiným prognostickým parametrům. Součástí práce je komentář ke 2 odborným článkům (oba s impact faktorem, přičemž kandidát je prvním autorem druhého článku) zabývajícím se jednak stanovením optimální vnitřní kontroly pro analýzu exprese miRNA v bioptických vzorcích duktálního adenokarcinomu pankreatu, jednak hodnocení vztahu exprese vybraných 7 miRNA k běžným morfolo­gickým znakům pankreatického duktálního adenokarcinomu, celkové délce přežití a délce přežití bez progrese nemoci. Součástí práce je také zavádění nových metodických principů do analýzy exprese miRNA.

Formální úprava a členění

Dizertační práce sestává z 93 stran vlastního textu a přílohy tvořené reprinty komentovaných 2 odborných článků. Vlastní text je členěn do 10 oddílů. Po užitečném Seznamu zkratk a Úvodu do problematiky duktálního adenokarcinomu pankreatu a zejména miRNA, a to od jejich definice, přes mechanismy účinku až po metodiku jejich detekce, předkládá autor jasně formulované Hypotézy a cíle dizertační práce. Další oddíly jsou věnovány Metodice jednotlivých studií, jejich Výsledkům a jejich interpretaci v Diskuzi. Po stručném Závěru a Abstraktu autor svá tvrzení (kromě vlastních zkušeností a vlastního pozorování) opírá o Seznam použité literatury sestávající z 306 převážně recentních odkazů. Vlastní text uzavírá Seznam publikací, jejichž je kandidát autorem.

Aktuálnost

Práce řeší velmi složitou problematiku metodiky a interpretace analýzy recentně intenzivně studované molekulární regulace buněk prostřednictvím miRNA s potenciálem v určování diagnózy, prognózy onemocnění a případně i predikci účinku terapie.

Autor prokazuje výbornou orientaci v dané problematice, zvláště dobře je zpracovaná úvodní část podávající přehled recentních znalostí o významu, mechanismu účinku a regulaci miRNA, protože takto ucelený text na toto dosud živé téma v české literatuře víceméně chybí. Z výsledků autorových studií je s ohledem na řešení aktuálních metodických problémů vyzdvihnout stanovení optimální vnitřní kontroly pro analýzu exprese miRNA v analyzovaném materiálu.

Zvlášť pozitivní prvky práce

- publikované výsledky a závěry přinášejí zvýšení kvality metodiky stanovení exprese miRNA ve tkáni
- úzká spolupráce s klasickými morfologickými metodami

Kritické poznámky

Jde pouze o marginální poznámky, jež v žádném případě nesnižují vědeckou úroveň habilitačního spisu.

- dizertační práce obsahuje několik stylistických nedostatků, překlepů a ortografických prohřešků, které však neinterferují s odborným sdělením, nanejvýš vytvářejí komické momenty, např. v případě kdy v Poděkování nebyl uveden doc. Pecen, ale doc. Pečeň, čímž došlo k záměně dvou odlišných poživatin
- bylo by vhodné v oddíle věnovaném metodice blíže popsat způsob zpracování resekátů pankreatu, zejména hemipankreatoduodenektomií, protože na něm může záležet validita stanovení některých morfologických prognostických faktorů a tedy i analýzy jejich asociace s expresí miRNA
- ačkoli samotné studie byly prováděny na starším materiálu, teoretický Úvod by si, vzhledem k datu dokončení dizertační práce, zasloužil být založen na aktuální WHO klasifikaci nádorů pankreatu z roku 2019, nikoli na citované publikaci z roku 2011

Celková koncepce

Autor prokazuje schopnost nejen kvalitní diagnostiky metodami molekulární biologie, ale i schopnost interpretace těchto nálezů ve světle morfologického nálezu a nejnovějších poznatků z oblasti experimentální onkologie – stává se tedy interdisciplinárním specialistou s perspektivou aktivně rozvíjet příslušnou oblast.

Otázky pro autora dizertační práce

1. V souvislosti s výše uvedenou kritickou poznámkou by mě zajímalo, jestli lze definovat, zda hemipankreatoduodenektomie byly zpracovávány podle Leedského protokolu, podle Adsaye nebo volně, případně jestli byl nález reportován v parametrizovaném protokolu nebo „volným popisem“?
2. Jaký by podle Vás a recentní literatury měl být panel molekulárních markerů k diagnostice nádorů pankreatu z EUS-FNA?

Závěr

Posuzovaná dizertační práce splňuje všechny standardy kladené na dizertační práci v oboru. Na základě výše uvedeného jednoznačně doporučuji k úspěšnému obhájení a získání titulu Ph.D.

V Plzni 30. 7. 2020

prof. MUDr. Ondřej Daum, Ph.D.



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