

# POSUDEK DOKTORSKÉ DIZERTAČNÍ PRÁCE

**Název: Molekulární mechanismy karcinogeneze u karcinomu ledviny**

**MUDR. Matúš Chocholatý, FEBU, FECSM**

## ROZBOR DIZERTAČNÍ PRÁCE

Dizertační práce shrnuje na 80 stranách výsledky dosažené během studia. Práce obsahuje abstrakt v českém a anglickém jazyce, obecný úvod na 25 stranách. Hypotézy a cíle práce jsou definovány přehledně v samostatné kapitole. Pacienti a metody, stejně i výsledky jsou logicky strukturované a vhodně doplněné údaji v tabulkách a obrázcích. V závěru práce jsou stručně shrnuty dosažené výsledky. Seznam literatury je řazen abecedně. Po obsahové stránce se práce věnuje několika okruhům- hledá souvislost mezi přítomností světlobuněčného karcinomu ledviny a polymorfismem receptoru pro produkty pokročilé glykace (RAGE, receptor for advanced glycation endproducts) a hlavního enzymu glyoxalázového komplexu, Glyoxalázou I (GLO I). Dále je zkoumána souvislost mezi sérovou hodnotou sRAGE a přítomností světlobuněčného karcinomu ledviny. U pooperačních hodnot sRAGE vyšetřených v průběhu sledování je zkoumána schopnost předpovědět nepříznivý průběh onemocnění.

## PŘEDNOSTI DIZERTAČNÍ PRÁCE

Mezi přednosti patří vhodně zvolené téma, racionálně vytvořené hypotézy, výsledky správně zasazené do kontextu současné úrovně znalostí problematiky světlobuněčného karcinomu ledviny. Z dizertační práce vyplývá, že student měl možnost pracovat ve zkušeném vědeckém týmu a osvojit si zásady vědecké práce.

## NEDOSTATKY DIZERTAČNÍ PRÁCE

Po obsahové stránce jsem neshledal žádné nedostatky. Formální zpracování práce má určité méně významné nedostatky, o kterých více v hodnocení formálního zpracování práce.

## AKTUÁLNOST ŘEŠENÉHO PROBLÉMU

Řešený problém je velmi aktuální: U pacientů se světlobuněčným karcinomem ledviny se stále hledá vhodný marker pro primární diagnostiku nádoru, stejně i prognostický molekulární marker zejména k identifikaci agresivních malých nádorů se špatnou prognózou, který by byl schopen předpovědět riziko relapsu onemocnění.

## POUŽITÉ METODY A POSTUPY

Analýza délky restričních fragmentů včetně způsobu provedení PCR a použitých primerů je detailně popsána v kapitole Metody. Pro detekci sérové hladiny sRAGE byla použita metoda ELISA. Odběr krve k vyšetření sRAGE byl proveden před operací, dále ve 3 týdnech, 3 měsících a 6 měsících od operace.

## VÝSLEDKY PRÁCE (KTERÉ JE MOŽNÉ POVAŽOVAT ZA NOVÉ VĚDECKÉ POZNATKY)

Za nový vědecký poznatek je možné považovat souvislost určitých genotypů u polymorfismu GLO I a RAGE s přítomností (GLO I E111A) a agresivitou (RAGE 429 T/C) světlobuněčného karcinomu ledviny. Novým zjištěním, je rovněž, že hodnota sRAGE u pacientů bez relapsu vzrůstá, zatímco v případě relapsu je stabilní.

## KVALITA FORMÁLNÍHO ZPRACOVÁNÍ DIZERTACE

Je nutné připustit, že by práci prospěla jazyková korektura. Limitace práce by mohly být uvedeny v rámci kapitoly diskuze a ne až v závěru. Jinak k formálnímu zpracování dizertace nemám připomínek.

## VÝZNAM PRÁCE PRO DALŠÍ VÝVOJ VĚDNÍHO OBORU A MOŽNOSTI APLIKACE JEJÍCH VÝSLEDKŮ V PRAXI

Spolehlivý diagnostický marker by u pacientů s karcinomem ledviny mohl přispět k časnějšímu stanovení diagnózy a tím příznivě ovlivnit prognózu. Spolehlivý prognostický marker by umožnil individualizaci sledovacího protokolu v pooperačním období a u části pacientů tak vedl k zlepšení kvality života. Výsledky dosažené v rámci hodnocené dizertační práce jsou slibné a měly by vést k dalšímu zkoumání, např. určení hraniční hodnoty sRAGE vyšetřované v pooperačním období. I s ohledem na jednoduchost provedení testu by vyšetření sRAGE bylo potenciálně použitelné v praxi - v případě potvrzení jeho prognostického významu.

## ÚROVEŇ PUBLIKACÍ, KTERÉ JSOU SOUČÁSTÍ DIZERTAČNÍ PRÁCE

V práci nejsou uvedeny žádné publikace, proto jejich úroveň není možné hodnotit.

## Dotazy-

Podle jakého klíče byli vybráni pacienti pro sledování dynamiky sRAGE (analýza sRAGE u 132 pacientů, dynamika stanovena jen u 59 pacientů)?

Byli všichni pacienti sledováni stejným způsobem?

Byl významný rozdíl v hodnotě sRAGE vyšetřené ve 3 týdnech sledování mezi skupinou bez relapsu a s relapsem?

Nebylo by přínosné zakomponovat sRAGE do některého z existujících nomogramů používaných k odhadu relapsu onemocnění s cílem zlepšit jeho předpovědní hodnotu (např. MSKCC RCC progression free probability (histologie, symptomy, pT, velikost)?

**ZÁVĚR- DIZERTAČNÍ PRÁCE PROKAZUJE PŘEDPOKLADY AUTORA K SAMOSTATNÉ TVOŘIVÉ VĚDECKÉ PRÁCI, A PROTO DOPORUČUJI UDĚLENÍ TITULU PH.D.**

**doc. MUDr. Viktor SOUKUP, Ph.D.**

**Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze**

**Ke Karlovu 6**

**128 08 Praha 2**