

Oponentský posudek disertační práce

„Vztah proteinu SIVA a signálních drah Hedgehog/GLI a mTOR ke vzniku a progresi nemalobuněčného karcinomu plic“

autora MUDr. Jiřího Vachtenheima.

MUDr. Jiří Vachtenheim, lékař III. Chirurgické kliniky 1. lékařské fakulty UK Praha a FN Motol, předkládá k oponentskému posouzení disertační práci „Vztah proteinu SIVA a signálních drah Hedgehog/GLI a mTOR ke vzniku a progresi nemalobuněčného karcinomu plic“, která byla vypracována v rámci jeho studia doktorského studijního programu Experimentální chirurgie na 1. lékařské fakultě UK v Praze.

Disertační práce má 84 stran, obsahuje 12 obrázků a 1 tabulku. Je rozdělena na dvě základní části, a to teoretickou a experimentální. Teoretická část je rozčleněna do 4 kapitol, experimentální část pak do 5 hlavních kapitol. Následuje souhrn poznatků disertační práce v českém a anglickém jazyce, dále pak přehled autorovi publikační aktivity, kterou je 10 odborných článků v zahraničních periodících, vždy s impakt faktorem (3x jako 1. autor), 1 článek v domácím periodiku a 1 kapitola v odborné monografii. V závěru je uveden přehled 107 použitých, z drtivé většiny zahraničních literárních pramenů. Seznam zkratk, obrázků a tabulek není uveden.

Téma práce je podle mého soudu vysoce aktuální a bylo zvoleno velmi dobře, neboť se zabývá důležitou částí medicíny, již je základní onkologický výzkum nemalobuněčného plicního karcinomu, který se významnou měrou podílí na morbiditě a mortalitě populace, čímž je nepochybně závažným zdravotním i socioekonomickým problémem.

V úvodní části práce autor podává vedle základních informací o plicním karcinomu vyčerpávající a precizní přehled současného poznání v oblasti základního onkologického výzkumu nemalobuněčného plicního karcinomu. Podrobně jsou rozebrány dosavadní poznatky o molekulárních mechanismech, které se mohou podílet na vzniku nemalobuněčného plicního karcinomu. Po odborné stránce nelze této části jako celku vytknout nic zásadního.

V experimentální části práce jsou prezentovány vlastní studie, tj. jednak výzkum signální dráhy Hedgehog a jednak výzkum proteinu SIVA-1 a jejich úloh u nemalobuněčného karcinomu plic. Studie proteinu SIVA-1 byla řádně schválena příslušnou etickou komisí. Výzkumné cíle jsou stanoveny přesně a smysluplně, struktura a obsah studií splňují požadovaná kritéria pro tento typ odborné činnosti, zvolené metody odpovídají současným standardům, včetně statistického zpracování výsledků. Provedené výzkumné práce po mém soudu zcela splnily stanovené cíle. Bylo prokázáno, že jednotlivé komponenty signální dráhy Hedgehog jsou exprimovány u zkoumaných buněčných linií nemalobuněčného karcinomu plic, avšak tyto linie nejsou citlivé k působení inhibitoru GANT61, který má jinak inhibiční vliv na dráhu Hedgehog. Při výzkumu proteinu SIVA-1 nebyla jeho exprese u vyšetřovaných jedinců nikdy větší ve vzorku zdravé tkáně oproti vzorku tkáně nádoru. To významně

podporuje hypotézu účasti tohoto proteinu na karcinogenezi nemalobuněčného karcinomu plic. Zásadní a nové je ale zjištění, že protein SIVA-1 aktivuje signální dráhu Hedgehog, která tak získává proonkogenní vliv. Tím je potvrzena onkogenní role tohoto proteinu u nemalobuněčného karcinomu plic, který je v jiných tkáních především proapoptický. Jedinou výhradu k této části práce mám k určité nejasnosti v TNM klasifikaci na s. 47-48. Autor explicitně neuvádí jaké vydání TNM klasifikace použil, nicméně v souboru hovoří o jednom pacientu ve stadiu IIIC, což by ukazovalo na použití 8. vydání z roku 2017, neboť v 7. vydání platném v letech 2009-16 se toto stádium nepoužívalo. V případě použití 8. vydání by ale mělo být stádium IA rozděleno na IA1, IA2 a IA3, což není.

Diskuse je provedena standardní formou, ve vztahu k tématu práce kvalitně, místy ale obsahuje informace, které byly již uvedeny v předchozích částech práce (např. na s. 62). V závěru autor komplexně shrnuje výsledky studie. Použité literární prameny jsou abecedně řazeny, obsahují i práce z českého písemnictví, resp. českých autorů, z časového hlediska jsou aktuální.

Po formální stránce je práce dobře zpracována, formálních chyb není mnoho, jde zpravidla jen o překlepy. Za zmínku stojí pouze chybný odkaz na obrázek č. 9 F v textu na s. 53, kde je uvedeno písmeno E. V samotném obrázku č. 9 F na s. 54 je pak uvedena buněčná linie A549, v textu na předchozí straně se ale hovoří o linii A427. Škoda, že autor nepřipojil seznam zkratk a obrazových příloh.

Souhrnně lze předkládanou práci hodnotit jednoznačně pozitivně. Téma práce bylo zvoleno vysoce aktuálně, cíle, jež byly stanoveny na počátku studie, byly autorem v odpovídající míře naplněny, zvolené metody zpracování byly standardní. Výsledky studie přinesly i některé zcela nové poznatky, např. zjištění, že protein SIVA-1 aktivuje signální dráhu Hedgehog, která tak získává proonkogenní vliv. Tím je potvrzena onkogenní role tohoto proteinu u nemalobuněčného karcinomu plic. Práce jednoznačně významně přispěla k dalšímu poznání komplexního molekulárně biologického pozadí nemalobuněčného karcinomu plic a potenciálně tak i k dalšímu vývoji cílené protinádorové terapie. Uchazeč nepochybně prokázal schopnost samostatné vědecké práce, resp. tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu. Disertační práce splňuje všechny potřebné náležitosti a doporučuji ji k obhajobě. Po jejím úspěšném obhájení pak doporučuji MUDr. Jiřímu Vachtenheimovi udělení titulu Ph.D. za jménem.

V Plzni 30. 9. 2021

doc. MUDr. Josef Vodička, Ph.D.

zástupce přednosty pro vědeckou a výchovnou činnost

Chirurgická klinika LF UK a FN v Plzni

