

POSUDEK

Habilitační práce "*Morfológia, imunohistochemia a molekulová genetika v diagnostike vybraných neoplázií*"

Autor: MUDr. Marián Švajdler, Ph.D.

Předložená habilitační práce je sepsána ve formě komentovaného souboru celkem 28 publikací, uveřejněných v letech 2012 - 2022, z toho je 21 v mezinárodních odborných časopisech s faktorem impactu a 7 prací bylo publikováno v tuzemském recenzovaném časopisu. Na 13 publikacích je předkladatel habilitační práce uveden jako první autor, na zbývajících jako jeden ze členů autorského kolektivu. Tématicky jsou uvedené publikace zaměřeny zejména na problematiku histopatologické diagnostiky a významu prognostických markerů širšího spektra nádorů hlavy a krku, měkkých tkání, CNS, kůže, střeva a ovaria. Vzhledem k tomu, že detailnější poznání vlastností nádorových lézí a jejich podrobná charakteristika hrají významnou roli v upřesnění diagnostického procesu i stanovení prognózy nádorových onemocnění, je téma habilitační práce nesporně velmi aktuální. Přehled používaných metod uvedený v jednotlivých publikacích ukazuje, že i když je diagnostika nádorů v současné době stále do značné míry založena na histomorfologických a imunohistochemických metodách, pro přesné zařazení nádoru a definici nových jednotek je nezbytné použití metod molekulární biologie, které jsou integrální součástí metodického spektra ve většině prezentovaných prací.

Publikace, které jsou uvedeny v habilitační práci, přinášejí řadu pozoruhodných výsledků i originálních pozorování získaných při řešení oponovaných grantových projektů UK, MŠMT, MZD, NPU, LAC, CU a FN Plzeň.

K významným publikovaným výsledkům patří zejména:

Zjištění významu exprese znaků bazálních/myoepiteliálních buněk v sekretorickém karcinomu pro diferenciální diagnostiku nádorů slinných žláz.

Upřesnění významu HPV infekce v sinonazálních dlaždicobuněčných karcinomech, jak z hlediska etiopatogeneze, tak z hlediska histomorfologických nálezů a diagnostiky.

Detailní histomorfologický popis a imunohistologická charakteristika 20 případů SFT v oblasti hlavy a krku a hodnocení fúze genů *NAB2 - STAT6* a jejího významu pro metastatický potenciál nádoru.

Průkaz stejné přestavby genů *TGFBR3* a *MGEA5* u pleomorfního hyalinizujícího angiektatického tumoru a myoinflamatorního fibroblastického sarkomu ukazující na možnost, že se jedná o morfologické spektrum jedné nádorové jednotky.

Vymezení a detailní charakteristika dysplastického lipomu, jako pravděpodobně nové jednotky ze skupiny lipomatózních nádorů stojící na pomezí mezi konvenčním lipomem a atypickým lipomatózním tumorem.

Potvrzení přestavby genu *USP6* u fibrooseálního pseudotumoru prstů s identifikací fúzního partnera (*COL1A1-USP6*) přispívající k rozšíření poznatků o rodině *USP6* indukovaných neoplazií.

Zjištění, že SOX-10 pozitivita v gliálním nádoru prakticky vylučuje diagnózu ependymomu a je přínosné v diagnostice morfologicky obtížně klasifikovatelných gliomů.

Studie zaměřená na hodnocení významů exprese zánětlivých znaků TREM-1 a TREM-2 v monocytech v periferní krvi ukázala, že poměr TREM-1/TREM-2 monocytů může být výhodným biomarkerem prognózy u nemocných s high-grade gliomy.

Objev, že konkrétní mutace genu *CHEK2* souvisí se zvýšeným rizikem vzniku adultního typu ovariálního tumoru z buněk granulózy a potvrzení významu určení mutace genu *FOXL2* a použití panelu protilátek v histopatologické diagnostice morfologicky náročných případů.

K předložené habilitační práci nemám žádné výhrady. Publikace, které jsou jejím podkladem, jsou kvalitní, uveřejněné v recenzovaných odborných časopisech a přinášejí významné poznatky o klinicky závažných skupinách nádorových onemocnění.

Otázky:

1. Evropská studie z roku 2016 zaměřená na infekci HPV v SCC hlavy a krku prokázala HPV-DNA pozitivitu v 24,9% karcinomů lokalizovaných v orofaryngu, zatímco v nádorech lokalizovaných v nazofaryngu byl HPV prokázán jen v 7,9% případů. Ve vaší práci je uvedeno, že sinonazální lokalizace představuje další "hot-spot" pro výskyt HPV-asociovaných SCC. Je nějaké vysvětlení pro značné rozdíly v infekci HPV v SCC v jednotlivých nepříliš vzdálených oblastech hlavy a krku?

2. Ve vaší práci je uvedeno, že mutace genu *CHEK2* souvisí se zvýšeným rizikem vzniku adultního typu ovariálního tumoru z buněk granulózy. Tato situace má zřejmě úzký vztah k dysregulaci procesů, zajišťovaných proteinem, který je genem *CHEK2* kódován. Jaké jsou základní funkce tohoto proteinu?

Závěr: Předložená habilitační práce jak po stránce formální, tak po stránce obsahové zcela splňuje stanovené požadavky. Vzhledem k vynikající odborné úrovni jednoznačně doporučuji práci k habilitačnímu řízení a zároveň doporučuji udělení titulu docent autorovi.

V Praze, 30. 8. 2022

Prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.

Ústav patologie UK-3. LF Praha