



Oponentský posudek na disertační práci  
MUDr. Jany Kaprové

**„Patogeneze vzniku germinálních nádorů: Využití současných poznatků ve včasné diagnostice u pacientů s poruchou pohlavního vývoje“**

Předkládaná práce byla vypracována na Pediatrické klinice Lékařské fakulty University Karlovy a Fakultní nemocnice Motol pod vedením školitelů prof. MUDr. Jana Lebla, CSc a doc. MUDr. Marty Šnajderové, CSc. ve spolupráci s Klinikou patologie a molekulární medicíny University Karlovy v Praze a Labory of Experimental Patho-oncology, Erasmus Medical Center v Rotterdamu

MUDr. Kaprová se ve své práci zaměřila na pacienty s vybranými poruchami pohlavního vývoje, u nichž je udáváno zvýšené riziko gonadálních tumorů z terminálních buněk. Klade si za cíl určit, zda existují prediktory určující riziko vzniku malignity u jedinců s kompletní formou syndromu necitlivosti k androgenům (CAIS) a u pacientů s gonadální dysgenezí při karyotypu 45,X/46,XY (45,X/46,XY GD).

Disertační práce je sepsána na 73 stranách. Příloženy jsou reprinty plnotextových článků autorky na téma předkládané disertační práce.

**Zhodnocení významu disertační práce pro obor**

Disertační práce se zaměřila na velmi závažnou problematiku vzniku maligního nádoru v pohlavních žlázách u jedinců s poruchami somatosexuálního vývoje, kteří mají ve svém karyotypu mužský pohlavní chromozom. Většina těchto pacientů podstupuje včasnou preventivní gonadektomii, která vždy vede k infertilitě a celoživotní nutnosti hormonální substituční léčby. Literární zdroje přitom udávají velmi rozdílné riziko vzniku malignity (0,8%-60%). Výsledkem autorčiny práce je korelace funkčních a fenotypických charakteristik s tkáňovými nádorovými markery u jedinců s CAIS a GD.

Disertační prací, publikovanými články s výsledky své vědecké práce i svojí aktivní přednáškovou činností tak autorka výrazně přispěla k informovanosti endokrinologů, gynekologů a genetiků.

### **Postup řešení problému, použité metody, splnění stanoveného cíle**

Po teoretické části své práce, která podrobně shrnuje dosavadní poznatky o patogenezi germinálních nádorů, jsou uvedeny výsledky vlastní vědecké práce.

**V 1. studii** se MUDr. Kaprová soustředila na **syndrom kompletní androgenní insensitivity**. Ve vzorcích 37 testes získaných při preventivní gonadektomii bylo provedeno imunohistochemické vyšetření a stanovena aktivita androgenního receptoru (AR). Výsledky byly korelovány s původní polohou gonády a s věkem pacienta.

**2. studie** byla věnována 45,X/46,XY GD. Bylo vyšetřeno 87 vzorků gonadálních tkání a ty byly kategorizovány podle jejich diferenciací (testis-ovarium), stupně gonadální dysgeneze a určeno riziko vzniku germinálního tumoru (přítomnost tumoru nebo premaligní změny). Současně byla hodnocena původní poloha gonády a genitální fenotyp pacienta (EMT – external masculinization score).

Výsledky obou studií publikovala MUDr. Kaprová ve světově uznávaném endokrinologickém písemnictví (The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism a Sexual Development).

### **Výsledky disertační práce, přínos předkladatele disertační práce**

Výsledky vlastní práce slouží především klinikům k posouzení nutnosti preventivní gonadektomie u pacientů s poruchami sexuální diferenciací. U pacientů s 45,X/46,XY GD byl prokázán statisticky významný vztah mezi stupněm virilizace zevního genitálu, polohou gonády a rizikem vzniku gonadálního tumoru. Jako nejrizikovější se jeví jedinci s obojetným genitálem a ingvinální polohou gonády. U jedinců s CAIS studie neprokázala souvislost s rozvojem neoplastických změn a s polohou gonád ani souvislost s mírou aktivity AR.

Při celkovém hodnocení práce MUDr. Jany Kaprové vyzdvihují významnou aktuálnost řešené problematiky a její kvalitní, souhrnné zpracování postavené na výborných teoretických základech. Nesmírně si cením její samostatnosti při sběru dat, hodnocení klinických údajů a shromažďování biologického materiálu od reprezentativního souboru pacientů a také její vlastní účasti při jeho zpracovávání na zahraničním pracovišti.

Autorka významnou měrou přispěla k objasnění rizika vzniku germinálních nádorů u pacientů s poruchami pohlavního vývoje i na poli mezinárodního výzkumu, pro což svědčí i skutečnost, že výsledky její práce byly publikovány v uznávaných zahraničních časopisech s faktorem impaktu. Doktorandka je nositelkou ocenění ČES za nejlepší publikaci v oboru dětská endokrinologie v zahraničním písemnictví v r. 2010.

K předložené práci mám tyto otázky:

- 1) Jaký byl podíl uchazečky při zpracování biologického materiálu a jeho hodnocení?
- 2) Hodnotilo se i zastoupení jednotlivých buněčných linií u pacientů s 45,X/46,XY GD?
- 3) Vyšetřoval se karyotyp u pacientů s 45,X/46,XY GD jen z lymfocytů periferní krve nebo i tkáně gonád? Pokud ano lišilo se procentuální zastoupení jednotlivých buněčných linií v lymfocytech a gonádách?

Na předložené práci jsem nenašla žádné formální a formulační nedostatky. Doporučuji proto tuto práci přijmout v předložené formě jako podklad pro obhajobu. Doporučuji, aby uchazeče byl udělen akademický titul doktor ve zkratce **Ph. D.** dle § 47 **Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.**

Doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, PhD.

V Olomouci dne 27.2.2014