



**THOMAYEROVA NEMOCNICE
140 59 PRAHA 4 – KRČ, VÍDEŇSKÁ 800**

NÁZEV PRACOVIŠTĚ: Oddělení patologie a molekulární medicíny
Národní referenční laboratoř lidských prionových chorob
ODBORNOST: 807
OBOR: Neuropatologie
IČP: 04005071

V Praze 27.5. 2014

Univerzita Karlova v Praze
2. lékařská fakulta
Děkanát (5)
V Úvalu 84
150 06 Praha 5 - Motol

Oponentský posudek disertační práce.

Název práce: Histopatologická a molekulární diagnostika nádorů plic a pleury.

Autor: MUDr. Linda Čapková

Pracoviště: Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol

Školitel: prof. MUDr. Roman Kodet, CSc.

Předložená práce se zabývá studiem histopatologické diagnostiky a molekulárně patologických mechanismů kancerogeneze dlaždicobuněčného karcinomu plic, najmě u skupiny chronických kuřáků, a mezoteliomu.

V úvodu je detailně popsána současná úroveň poznatků o patofyziologických aspektech diagnostiky, prognózy a léčby karcinomů plic a mezoteliomu včetně kapitoly o molekulární patologii nádorového onemocnění. Rovněž je shrnut soubor poznatků o prekancerózních lézích a jejich předpokládané roli v kancerogenezi různých subtypů plicního karcinomu. Vlastní práce se pak sestává ze dvou projektů rozdělených do tří oddílů, jejichž výsledky byly publikovány v odborných časopisech.

Formální úprava a členění

Formálně dobře zpracovaná práce o 85 stranách se samostatnou přílohou fulltextových verzí publikací je členěna na Úvod obsahující na 20 stranách poznatky o diagnostice a patofyziologii adenokarcinomu plic, pojednání o premaligních lézích plicních nádorů a aspektech patofyziologie a zejména diagnostiky mezoteliomů. Následují Otázky

a Cíle práce, vlastní Experimentální část, jež se sestává z Metodiky, Výsledků a diskuze a Závěrů. Nechybí kvalitní obrazová dokumentace, seznam zkratk a literární přehled.

Součástí práce je kompletní seznam prací aspirantky související s tématem disertace (2 publikace s IF – z toho 2x jako první autor; 1 publikace v recenzovaném časopise, 11 publikovaných abstrakt odborných sdělení – z toho 6x jako první autor).

Aktuálnost

Práce řeší vysoce aktuální problematiku molekulární patofyziologie a diagnostiky skvamocelulárních karcinomů plic včetně jejich prekanceróz a obtíží v diagnostice maligních nádorů pleury.

Stanovené cíle

Cíle disertace jsou formulované – jde o dva samostatné projekty:

1. Studium vybraných molekulárně-genetických změn v bronchiálním epitelu kuřáků, které by mohly předcházet fenotypickým změnám detekovatelným v histopatologickém zobrazení.
2. Studium karboanhydrázy IX a jejího využití ve zpřesnění diagnóze mezoteliomu.

Zvolené metody

Práce se metodicky opírá o poměrně široké spektrum molekulárně-patologických postupů včetně PCR, analýzu polymorfismu mikrosatelitů, RQ-RT-PCR, nepřímou imunohistochemii, semikvantitativní hodnocení exprese a statistickou analýzu dosažených výsledků.

Výsledky, diskuse, splnění stanovených cílů

Práce přinesla několik výstupů:

- Byl prokázán úzký vztah chronického nikotinizmu provázeného expozicí cigaretovému kouří nejen k histopatologickým změnám, ale i ke změnám molekulárně-genetickým, tyto změny jsou mnohastupňové a vzájemně se kombinují.
- Práce prokázala, že autofluorescenční bronchoskopie je zajímavou metodou s možným využitím v detekci prekanceróz u kuřáků.
- Expres karboanhydrázy IX v mezoteliomu je sice zajímavá a může být potenciálně využita v léčebných postupech, její užití v rutinní diagnostice je však jen omezené v panelu jiných standardně užívaných protilátek.

Diskuse je aktuální, jsou obecně nastíněny perspektivní směry dalšího potenciálního výzkumu v této oblasti.

Výsledky a závěry práce dokazují, že cíle byly splněny a disertace splnila svůj účel, což ostatně potvrzují publikace výsledků práce v časopisech, to zejména v prestižním časopise Cancer.

Kritické poznámky

Jde o okrajové poznámky spíše formálního rázu nesnižující úroveň práce:

- V teoretickém úvodu v pasáži o prekancerózních lézích jsou kromě prekanceróz skvamocelulárního karcinomu okrajově zmíněny jednotky AAH a DIPNECH, jejichž souvislost s těžištěm práce je poněkud diskutabilní. Hodnotě práce by jistě prospělo, pokud by tyto zajímavé jednotky byly rozebrány podrobněji či naopak zcela vynechány.
- Cíle práce jsou jasně definovány a podrobně zpracovány, práci však chybí předem formulované hypotézy. Jedná se o formální nedostatek plynoucí nejspíše z retrospektivního stanovování cílů studia až po publikaci výsledků minimálně první části práce.

Otázky pro aspiranta

1. Poněkud méně obvyklá je nižší proporce LOH u premaligních lézí v souboru, která je již diskutována v článku. Nicméně jak si aspirantka vysvětluje, že i tak nižší proporce je ještě výrazněji snížena u skupiny střední dysplázie v porovnání s dysplázií mírnou i těžkou?
2. V jakém ohledu vidí aspirantka možnost dalšího využití CAIX?
3. Z popisu metodiky neplyne zcela jednoznačně, nakolik se podílela aspirantka osobně na laboratorní části práce. Které experimentální metodiky zvládla sama?

Závěr

Disertační práce splňuje podmínky stanovené zákonem (§ 47 VŠ zákona 111/98 Sb.) a požadavky standardně kladené na disertační práci ve studijním programu oboru Biologie a patologie buňky. Aspirant prokázal tvůrčí schopnosti, zvládl metodické aspekty samostatné vědecko-výzkumné činnosti a přinesl nové poznatky. **Doporučuji k úspěšnému obhájení a získání titulu Ph.D.**

V Praze 27.5. 2014

doc. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.
 Oddělení patologie a molekulární medicíny
 Thomayerova nemocnice
 Vídeňská 800
 14059 Praha 4 - Krč
 e-mail: radoslav.matej@ftn.cz
 tel.: +420 261083741
 fax.: +420 234333742