

**Oponentský posudek disertační práce MUDr. Alexandra Švece, studenta kombinovaného postgraduálního doktorského studia 3. LF UK.**

*Název práce:*

## **Expression of adaptor protein PAG/Cbp in non-neoplastic and neoplastic lymphoid tissue**

Předložená práce v angličtině přináší nejprve stručný, ale výstižný úvod do problematiky přenosu signálu v buňce, cytoplasmatických a membránových receptorů a transmembránových adaptorových proteinů PAG, LAT, LIME, NTAL, SIT, TRIM a LAX vše z hlediska nejnovějších poznatků imunologie, molekulární biologie a biochemie. Přináší také stručný a výstižný úvod do problematiky současné (WHO) klasifikace maligních lymfomů, jak B tak i T-typu včetně lymfomů Hodgkinových. Popisuje i některá nová diagnostická kritéria, která rozlišují jednotlivé typy onemocnění jako je „gene expression profiling“ nebo deregulovaná exprese BCL-2, BCL-6 případně i dalších transkripčních faktorů u některých difuzních velkobuněčných ne Hodgkinových B-lymfomů (DLBCL). Tato úvodní kapitola názorně ukazuje složitost problému a potřebu multidisciplinárního přístupu jak k diagnostice, tak i k úvahám o etiologii a především o moderní cílené léčbě těchto onemocnění. Autorovi se úspěšně podařilo skloubit nejnovější objevy a poznatky týkající se maligních lymfomů do stručného a velice výstižného přehledu.

V další části autor stručně a jasně formuluje problém a cíl práce, kterým je nejprve pilotní studie exprese transmembránového adaptorového proteinu PAG – fosfoproteinu asociovaného s membránovými mikrodomény obohacenými o glykosfingolipidy. Tento adaptorový protein bylo objeven koncem devadesátých let českou vědeckou skupinou vedenou prof. Václavem Hořejším a byla proti němu vyrobena řada monoklonálních protilátek, které byly autorovi poskytnuty na tuto práci. Vzhledem k faktu, že PAG je transmembránovým adaptorovým proteinem, který je funkční jak u regulace aktivace lymfocytů, tak snad i u ostatních hematopoetických případně i nehematopoetických buněk, bylo třeba zjistit, zdali má detekce exprese PAG proteinu význam pro rutinní diagnostiku maligních lymfomů a případně i ostatních nádorů. Nejprve bylo v pilotní studii prokázáno, že:

1. PAG je exprimován u folikulárních lymfomů, nikoliv však u lymfomů plášťové zóny (MCL) a u lymfomů z malých lymfocytů resp. chronických lymfatických leukemii (CLL/SLL).
2. PAG je exprimován u difuzních velkobuněčných B lymfomů (DLBCL) pocházejících z germinálních center (GC-like), avšak nikoliv u lymfomů, které nemají původ z germinálních center (non-GC-like).
3. PAG je exprimován u Hodgkinovy choroby ve variantních Reed-Sternbergových buňkách (L&H), nikoliv však ve vlastních Reed-Sternbergových buňkách (R-S cells).

Z tohoto hlediska a na základě výsledku pilotní studie byla protilátka MEM 255 identifikována jako jedna z 5-ti protilátek proti PAG proteinu jako vhodná pro rutinní diferenciální diagnostiku folikulárních lymfomů, které jsou pozitivní na expresi PAG na rozdíl od lymfomů pláštěvé zóny, a některých malobuněčných lymfomů včetně CLL, které jsou negativní.

Tyto závěry jsou podloženy dvěma studii na minimálně 73 případech onemocnění uveřejněnými v impaktovaném písemnictví Immunology Letters 2005 a Pathology Research Practice 2007.

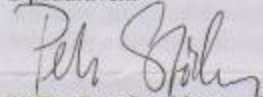
Uvedené studie plně potvrdily závěry pilotní studie a použití protilátky proti PAG proteinu ještě rozšířily na diferenciální diagnostiku mezi klasickým Hodgkinovým lymfomem, který je negativní a nodulárním Hodgkinovým lymfomem s predominancí lymfocytů, který je pozitivní. Nicméně význam PAG, jako prognostického znaku jednotlivých onemocnění zatím nebyl prokázán. Bylo také potvrzeno, že protilátku MEM 255 lze úspěšně a reprodukovatelně použít k detekci PAG v klasických parafinových řezech jako pomocného znaku při subtypizaci difúzního velkobuněčného B-buněčného lymfomu v diferenciální diagnostice od lymfomů malobuněčných (CLL/SLL) a i v diferenciální diagnostice Hodgkinova lymfomu.

V kritické analýze předložené práce mám jedinou připomínku – vzhledem k velmi častému a nezbytnému používání zkratk, které nejsou běžné ani pro erudovaného odborníka v dané oblasti, doporučuji příště provést seznam, případně vysvětlení jednotlivých zkratk, značně by to usnadnilo přehlednost práce v tak významném oboru medicíny.

Předložená dizertační práce plně dokládá schopnost a připravenost autora k samostatné činnosti v oblasti výzkumu a vývoje, neboť obsahuje původní, dosud nepublikované výsledky autora a výsledky přijaté do tisku v impaktovaném písemnictví (2 publikace v anglickém jazyce a několik dalších prací včetně abstrakt na vědeckých akcích k danému tématu).

Práci hodnotím vysoce kladně a doporučuji ji komisi k obhájení.

S pozdravem



RNDr. Petr Stöckbauer, CSc.  
Oddělení buněčné biochemie  
Ústav hematologie a krevní transfuze  
U Nemocnice 1  
12820 Praha 2  
[Petr.Stockbauer@uhkt.cz](mailto:Petr.Stockbauer@uhkt.cz)  
Tel. +420-221977280