

OPONENTSKÝ POSUDEK

disertační práce "*Korelace molekulárně-biologických a imunohistochemických metod v diagnostice nádorů hlavy a krku*"

Autorka: MUDr. Bc. Natálie Klubičková

Předložená disertační práce je sepsána ve formě komentovaného souboru devíti odborných článků vesměs publikovaných v mezinárodních recenzovaných vědeckých časopisech. Ve všech případech se jedná o původní vědecké práce uveřejněné v časopisech s IF mezi 2,1 až 7,5. V pěti publikacích je Dr. Klubičková uvedena jako první autor, ve zbývajících čtyřech pracích je uvedena jako jeden z členů autorského kolektivu.

V úvodní části disertační práce jsou uvedeny základní epidemiologické a klinické charakteristiky studovaných nádorů a podrobněji jsou popsány jejich histomorfologický obraz, imunohistochemický profil a s tumorigenezí související genové alterace. Dále jsou uvedeny cíle práce, kterými bylo zejména upřesnění diagnostického procesu u raritních a diagnosticky obtížných nádorů hlavy a krku, popis a definice nových nádorových jednotek v této oblasti a upřesnění významu imunohistochemických a molekulárně-genetických analýz v diagnostice studovaných nádorů.

Získané výsledky nesporně přispívají k upřesnění významu mutací vybraných genů v rozvoji popisovaných nádorových procesů, ke zdokonalení diagnostického procesu a k hledání možností uplatnění provedených analýz pro volbu cílené terapie. U popsáných nádorů slinných žláz patří k pozoruhodným výsledkům určení významu přestavby genu *NR4A2* u karcinomu z acinárních buněk a alterací genů kódujících proteiny signální dráhy PI3K u sklerozujícího polycystického adenomu. U dalších nádorů hlavy a krku je možné vyzvednout určení diferenciálně diagnostického významu znaků SMARCB1 deficientního sinonazálního adenokarcinomu a fúze *PAX3::MAML3* pro transformaci bifenotypického sinonazálního sarkomu do high-grade rhabdomyosarkomu. Publikované výsledky znamenají i významné rozšíření poznatků o nově definovaném sarkomu s fúzí *EWSR1(/FUS)::POU2AF3(COLCA2)*. K primárním nálezům patří popis dosud nepublikovaných čtyř genových fúzí u mezenchymálních nádorů s *NTRK* alteracemi a uvedení myxoidního fibroblastického tumoru s *TIMP3::ALK* fúzí jako nové nádorové jednotky.

Univerzita Karlova	6479
Vytvořeno: 10.04.2024 v 13:08:59	Odbor
Cj.: UKLFP/184081/2024	VV
Č.dop.: RR811338992CZ	Zprac.
Listů: 1 Příloh: 1	
Druh: písemné	



U K L F P 1 0 0 4 7 7 3 7 9 7

K předložené práci nemám žádné výhrady. Téma je nesporně aktuální, všechny nové poznatky o vlastnostech nádorů hrají významnou roli v přesné diagnóze a následně v určení prognózy a volbě individuální terapeutické strategie. Rozsah práce, široké spektrum použitých metod i kvalita získaných výsledků publikovaných v renomovaných odborných časopisech zcela odpovídají přijatým požadavkům. Cíle práce byly beze zbytku splněny.

Otázky:

1. Adenokarcinom je definován produkcí hlenu, obvykle detegované barvením metodou PAS a alciánovou modří. V práci uvádějící SMARCB1 deficientní sinonazální adenokarcinom je uvedeno, že byla pozorována „mucin-like“ sekrece. V materiálech a metodách není uvedeno, že by uvedená speciální barvení byla provedena. Je známo, jaký typ hlenu produkují buňky popsaného adenokarcinomu?
2. Z hlediska onkogeneze a biologie nádorových buněk je pozoruhodné pozorování transformace bifenotypického sinonazálního sarkomu do high-grade rhabdomyosarkomu. Popsaná fúze *PAX3::MAML3* se vyskytuje i u subtypu RMS s pozitivní fúzí (FP-RMS), který může vykazovat i znaky neurální dráhy. Studie z posledních let prokázaly hierarchii v populaci kmenových buněk rhabdomyosarkomu s odpovídajícím variabilním fenotypem. Je možný vztah bifenotypického sinonazálního sarkomu ke kmenovým buňkám v uvedené hierarchii?

Závěr:

Předložená práce splňuje jak po stránce obsahové, tak po stránce formální, všechna přijatá kritéria, přináší významné nové poznatky o vlastnostech studovaných nádorů, důležité pro diagnostickou činnost i z hlediska klinického.

Autorka prokázala, že je schopna vědecké problémy formulovat a samostatně řešit a že má všechny předpoklady k další samostatné tvořivé vědecké práci. Disertační práci hodnotím jednoznačně kladně a doporučuji ji k obhajobě. Zároveň doporučuji, aby byl autorce předložené práce po úspěšně provedené obhajobě udělen titul „Ph.D.“ za jménem.

Praha, 4. 4. 2024

Prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.
Ústav patologie UK-3. LF a FNKV