

OPONENTSKÝ POSUDEK

Disertační práce "Molekulární genetika a její vztah k biologickému chování"

Autor: MUDr. Kristina Pivovarčíková

Disertační práce má obvyklé, obecně přijaté členění. V úvodní stati autorka věcně uvádí aktualizovaný přehled karcinomů ledviny s papilární charakteristikou růstu, s důrazem na papilární renální karcinom a jeho méně časté podjednotky (onkocytární, solidní, se světlobuněčnými změnami apod.). Kromě změn morfologických se věnuje i změnám molekulárně biologickým a tím nás uvede do problematiky vlastní disertace. Dále následuje souhrn cílů práce. Kapitola výsledků je tvořena souborem 7 původních vědeckých prací. Pět z nich je věnováno vzácnějším variantám papilárního renálního karcinomu (PRCC), které jsou popsány z morfologického, imunohistochemického i molekulárně genetického hlediska. Na podkladě výsledků těchto prací se ukazuje, že solidní, mucin secernující a cystický a nekrotický papilární renální karcinom jsou nejspíše jen různými genotypickými variantami klasického PRCC, čemuž odpovídá numerický chromozomální status typický pro tento typ nádorů. Nádory mají vesměs dobrou prognózu. Situace je jiná u Whartin- like PRCC a bifazického skvamoidně alveolárního (papilárního) renálního karcinomu, které podle dosud publikovaných výsledků, nemají numerický chromozomální status typický pro PRCC a zdá se, že mají též agresivnější chování. Je tedy otázkou zda i přes heterogenitu genetického profilu se stále ještě jedná o podjednotky PRCC typ 2 (která je více heterogenní), či o jednotky samostatné. To ale mohou objasnit až další práce s dokumentovaným větším počtem případů. Studii týkající se bifazického skvamoidně alveolárního (papilárního) renálního karcinomu považuji za nejvýznamnější výstup celé disertace.

Další dvě práce jsou věnované Xp11 translokačním karcinomům. V první z nich se autorka zabývá skupinou nádorů, u nichž na podkladě morfologického obrazu bylo vysloveno podezření na Xp11 translokační karcinom. Z práce vyplývá, že vzhledem k výrazné morfologické a imunohistochemické heterogenitě je přesné odlišení a klasifikace Xp11 translokačního karcinomu a Xp11.2 like translokačních karcinomů možná pouze na podkladě molekulárně genetického vyšetření případů, používání komerčně dostupné protilátky má omezený význam. Poslední uvedená práce formou „letter to the editor“ rozšiřuje skupinu nově identifikovaného

NONO-TFE3 renálního karcinomu o další 3 případy a přispívá tak k rozšíření morfologického spektra nově popsané entity.

Popsané výsledky nesporně přispívají k bližšímu poznání entity papilárně rostoucích renálních karcinomů. Jsou zde podrobně uvedeny molekulární charakteristiky jednotlivých nádorů, jejich morfologický vzhled a je zmíněna i role morfologa při jejich diagnostice. Práce je doplněna přehledem použité literatury, který zahrnuje celkem 67 citací.

Podkladem disertační práce je soubor 7 prací, jedná se o 6 původních vědeckých prací a jedné práce ve formě „letter to editor“ uveřejněných v mezinárodních recenzovaných vědeckých časopisech s IF mezi 1,734 až 5,363, v nichž je autorka dvakrát prvním autorem.

Téma práce je aktuální a získané výsledky slouží k bližšímu poznání genotypické variability karcinomů ledviny s predominantním papilárním charakterem růstu a jejich biologického chování. Formální uspořádání práce odpovídá přijatým požadavkům. Práce je psána dobrou češtinou s minimem tiskových chyb. Odborná úroveň práce je velmi dobrá. K předložené disertační práci nemám zásadní kritické připomínky, pouze dvě poznámky:

1. Na str. 69 je uvedeno, že považujete nekrózu u cystického a nekrotického PRCC za kolikvační. Toto tvrzení podle mého názoru neodpovídá definici kolikvační nekrózy. Jako u jiných nádorů bych její vznik dávala do souvislosti s degenerací či bych uvažovala o sekundárně modifikované koagulační nekróze.
2. Škoda, že u některých z publikací není uvedena TNM klasifikace, či je uvedena jen částečně. U nádorů ledvin stále platí, že vyšší stadium než pT1 je nepříznivým prognostickým faktorem pro disease free survival i overall survival.

Otázky:

1. Platí tvrzení, že silná exprese Cyklinu D1 v nádorech ledviny koreluje s dobrou prognózou i pro vzácnější varianty papilárního renálního karcinomu a pro translokační karcinomy?
2. Diagnostika nádorů ledviny se stává komplexní a tím i komplikovanou. Jaký diagnostický přístup byste doporučila pro rutinního patologa. Kdy je nezbytné provádět molekulárně genetické vyšetření?
3. V publikacích je použito široké spektrum laboratorních technik. Zajímalo by mne, které z nich autorka osobně zvládla a jaký je její osobní podíl na jednotlivých publikacích.

Závěr:

Předložená disertační práce splňuje jak po stránce obsahové, tak po stránce formální,

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

V Lounech 1. 1. 2018

Dr. 
Doc. MUDr. Zdeňka Vernerová, CSc.

Ústav patologie 3. LF UK a FNKV

Šrobárova 50

100 34 Praha 10