

Oponentský posudek
disertační práce RNDr. Radka Šímy
Korelace morfoložických a molekulárně-genetických vlastností
vybraných nádorů
vypracované na Šiklově patologicko anatomickém ústavu
Lékařské fakulty v Plzni Univerzity Karlovy v Praze

Disertační spis RNDr. Radka Šímy má 86 stran, z nichž 44 strany zaujímají 2 kapitoly vlastní disertační práce, 42 strany abstrakty dalších publikací autora. Kromě textu jsou ve dvou kapitolách v přiměřeném rozsahu zařazeny tabulky, schémata, sekvenogramy, klinické a mikroskopické fotografie vysoké kvality a souhrny použité literatury.

Práce je členěna do dvou zásadních částí: první popisuje nové zárodečné mutace genu CYLD u Brooke-Spieglerova syndromu, druhá analyzuje sekreční karcinom slinných žlaz analogický karcinomu prsu (MASC) s fúzním genem ETV6-NTRK3. Obě témata jsou přijata do tisku v renomovaných časopisech s IF. V článku o mutacích CYLD (Diagn Mol Pathology) bude dr. Šíma první autor, v případě MASC spoluautor (Am J Surg Pathology). Přednáška o MASC byla velmi příznivě přijata v březnu 2010 na kongresu USCAP ve Washingtonu, D. C.

Disertační práce je dále členěna do obvyklých oddílů, jejichž rozsah a vzájemný poměr je přiměřený.

Téma je aktuální, výsledky prioritní, jde o nově popsané, zejména molekulárně-biologické vlastnosti vzácných lézí s nesporným biologickým a velmi pravděpodobně i klinickým významem.

Nejdůležitější výsledky

CYLD – popsáno 8 nových mutací, z nichž 7 vede k předčasnému stop-kodonu a zkrácení proteinu, což je důležité pro tumorigenezi; somatické změny (LOH, sekvenční mutace) se mohou lišit mezi mnohotnými nádory (byť i stejného histologického typu) u jednoho pacienta.

MASC – translokace ETV6-NTRK3 je genetickým znakem této nové imunomorfologické kategorie v rámci tumorů slinných žlaz.

Důležitá je komparace klinických, histopatologických a molekulárně-biologických charakteristik. Doktorand má rozsáhlé praktické a teoretické znalosti

zvolené problematiky a metodiky laboratorní práce (zde zejména: analýza mutací, LOH, RT PCR, FISH, matematické modely predikce významu mutací, mnohé další).

Cíle práce byly jednoznačně splněny.

Práce nemá žádné významné nedostatky; vytknout se dá pouze několik drobných překlepů (s. 4 - katalytickou, s. 18 – tureckého, s. 40 odst. 3, ř. 2 - chybí čárka), některé odborné anglicismy a to, že chybí seznam zkratk.

Celkově jde o velmi kvalitní dizertační práci vynikající obsahové a formální úrovně.

Otázky oponentky:

1. CYLD. Většina mutací identifikovaných u genu CYLD jsou „missense“ mutace, které vedou ke zkrácení proteinu. Jaké jsou výsledky detekce těchto abnormálních proteinů CYLD
 - a) u různých mutací genu CYLD
 - b) v různých typech tumorů asociovaných s mutacemi genu CYLD – pomocí imunohistochemie, případně pomocí jiných metodik?
2. MASC. Fúzní gen ETV6 – NTRK3 kóduje chimerickou tyrozin kinázu, vyskytuje se u řady nádorů. Jaké jsou zkušenosti s detekcí této chimerické tyrozin kinázy, případně její aktivity v lidské tkáni - včetně histologických řezů?

Závěr:

autor prokázal hluboké teoretické i praktické znalosti problematiky a „schopnost a připravenost k samostatné činnosti v oblasti výzkumu nebo vývoje a k samostatné teoretické a tvůrčí činnosti“. Předložená práce rozhodně splňuje všechny požadavky kladené na doktorskou disertaci. Jednoznačně doporučuji proto disertační práci k obhajobě a po úspěšné obhajobě doporučuji udělit RNDr. Radkovi Šimovi akademický titul Ph.D. – podle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Plzni dne 20. dubna 2010

Doc. MUDr. ~~Ludmila Boudová~~, Ph. D.

Šiklův patol. ústav LF UK a FN Plzeň
Alej Svobody 80, 301 00 Plzeň