

# Oponentský posudek doktorské dizertační práce

**Autor:** MUDr. Martin Dušek

**Název:** Klinickopatologické aspekty a diferenciální diagnóza Lynchova syndromu

**Vedoucí práce:** doc. MUDr. Ondřej Daum, PhD.

**Oponentský posudek vypracoval:** RNDr. Radek Šíma, PhD., Parazitologický ústav AVČR, Č. Budějovice

---

Doktorská dizertační práce MUDr. Martina Duška si klade ambiciózní cíl vyvinout a prosadit do praxe algoritmus plošné morfologické depistáže Lynchova syndromu na základě morfologického vyšetření kolorektálního a endometriálního karcinomu. Téma práce je zajímavé a průkopnické.

Dizertační práce má 146 stran textu v českém jazyce a je standardně členěna na úvod, cíle práce, materiál a metody, výsledky, diskuzi, seznam publikační aktivity autora a seznam použité literatury. Jazyková úroveň je dobrá, s přijatelným množstvím pravopisných chyb a překlepů.

Celé práci dominuje rozsáhlý **úvod**, který by po drobných úpravách vydal na samostatnou publikaci. Autor zde vyčerpávajícím způsobem shrnuje dosavadní poznatky o historii, diagnostice, molekulární genetice, klinických aspektech a diferenciální diagnostice Lynchova syndromu. Text je dobře strukturovaný, přehledný a čtivý. K této části nemám žádné zásadní připomínky.

**Cíle práce** jsou redukovány do jediného obecného bodu, ocenil bych, pokud by byly více konkrétní. Dále se v této kapitole nachází text, který dle mého názoru patří spíše do diskuze.

**Výsledky** práce jsou podány na 9 stranách a jsou pojaty jako souhrn všech vyšetřených pacientů s diagnózou kolorektálního karcinomu na plzeňských pracovištích v letech 2013-2016. V další kapitole potom autor uvádí podrobné klinicko-patologické údaje o pacientech s potvrzeným Lynchovým syndromem, včetně nalezených mutací MMR genů. Dosažené výsledky jsou zajímavé a originální, byly odhaleny i nové, doposud nepopsané zárodečné mutace MMR genů.

**Diskuzi** je věnována necelá stránka a půl textu a dle mého názoru představuje nejslabší část celé práce. Diskuze by měla sloužit k porovnání dosažených výsledků s doposud publikovanými daty. Zde jsem ale nenašel ani jeden odkaz na odbornou literaturu. Diskuze je víceméně omezena jen na komentář frekvence záchytu pacientů s Lynchovým syndromem na pracovištích autora. Kromě toho bych zde uvítal také podrobnější diskuzi týkající se vlastního cíle práce, tedy jak byl nastaven výběr pacientů se suspektním Lynchovým syndromem.

**Příloha** obsahuje tabulky a grafy doplňující předchozí text, dále jsou připojeny tři odborné publikace autora týkající se tématu.

## Závěrečné hodnocení

Autor prokázal teoretické i praktické znalosti problematiky a schopnost samostatné vědecké práce. Dosažené výsledky jsou zajímavé a podpořené publikačními výstupy. Předložená práce splňuje všechny požadavky kladené na doktorskou dizertační práci. Doporučuji, aby byl v případě úspěšné obhajoby MUDr. Martinovi Duškovi udělen akademický titul PhD., podle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č.111/98 Sb.

### Otázky oponenta

1. Pro Lynchův syndrom je typický vznik nádorů s pravostrannou lokalizací. Je pro to nějaké racionální vysvětlení?
2. Ve třetím odstavci na straně 15 je chybně vysvětlená nonsense mutace. Uvedený popis odpovídá frameshift mutaci. Prosím o vysvětlení pojmů nonsense a frameshift mutace.
3. Proč se vyšetřování mutací genu PMS2 provádí z RNA, a ne z DNA, jako u ostatních MMR genů?
4. Záchyt pacientů s Lynchovým syndromem a s tím spojená identifikace zárodečných mutací nemá takový význam pro ty samotné pacienty, ale především pro jejich zdravé příbuzné. U nich může být na základě genetického screeningu nastaven režim zdravotní péče eliminující výskyt nádorů v budoucnosti. Z analyzovaného souboru pacientů byla zárodečná mutace některého z MMR genů potvrzena u 23 pacientů. Zajímalo by mě, zda bylo toto zjištění využito k vyšetření blízkých příbuzných těchto pacientů?

V Českých Budějovicích 17.8.2017

Radek Šíma  
Parazitologický ústav BC AVČR  
Branišovská 31  
37005 České Budějovice