

**Oponentský posudek**  
**disertační práce RNDr. Jany Kašpírkové**  
**Molekulárně biologická detekce virových a bakteriálních patogenů**  
**a jejich vztah k nádorovým a pseudonádorovým jednotkám**

**vypracované na Šiklově patologicko anatomickém ústavu**  
**Lékařské fakulty v Plzni Univerzity Karlovy v Praze**

Disertační spis RNDr. Jany Kašpírkové je koncipován jako komentovaný soubor 5 prací, které jsou zaměřeny zejména na molekulárně biologickou detekci lidských papilomavirů (HPV) ve vybraných raritních lézích. Jde o ekrinní syringofibroadenom související s dobře diferencovaným dlaždicobuněčným karcinomem, bazaloidní karcinom anu a rekta podobný spiroadenocylindromu, hidradenoma papilliferum s komponentou duktálního karcinomu in situ, léze anogenitálních žláz podobných mléčné žláze a kribriformní adenokarcinom drobných slinných žláz. Komentované práce již dříve úspěšně prošly recenzním řízením a byly publikovány v impaktovaných časopisech.

Formální stránka disertační práce

První částí spisu je český text (20 stran včetně 2 tabulek), který se člení na úvod, cíle, stručný obsah 5 komentovaných prací, kterých je doktorandka spoluautorkou, diskusi a seznam použité literatury (8 stran, 121 odkazů). Druhou část tvoří seznam ostatních publikací (2 stránky), jichž je doktorandka spoluautorkou, tedy dalších 17 článků, z nichž 16 bylo uveřejněno v časopisech s IF. Několik z nich analyzuje další mikrobiální agens (virus Epstein – Barrové, simian virus 40, cytomegalovirus, Mycobacterium tuberculosis). Třetí část tvoří kopie 5 vybraných komentovaných prací v angličtině v plném znění.

Rozsah jednotlivých kapitol je přiměřený. Některé části pojaté stručně v češtině (např. metodika) jsou podrobněji vypracovány v příložených anglických publikacích. Publikované články jsou psány kvalitní angličtinou, český komentář je zatížen řadou anglicismů postihujících jednotlivá slova i větnou stavbu. Přítomny jsou překlepy a chybná interpunkce. Chybí seznam zkratk. Uvedené formální nedostatky však nemají vliv na celkový přínos disertační práce.

Obsah disertační práce

Nejdůležitější výsledky

1. V ekrinním syringofibroadenom byl detekován lidský papilomavirus beta, typ 107, biologická relevance nálezu není jasná.
2. V bazaloidním karcinomu anu a rekta podobném spiroadenocylindromu byl identifikován HPV typu 16, nejčastější HPV zodpovědný za anogenitální malignity. Nebyly prokázány alterace genu CYLD.

3. Ve vzorku hidradenoma papilliferum s komponentou duktálního karcinomu in situ byl detekován typ 16 HPV. Lokalizace může svědčit pro vliv HPV na etiologii, ale nelze vyloučit kontaminaci při odběru biopsie.

4. V lézích anogenitálních žláz podobných mléčné žláze byl nález HPV ojedinělý. V invazivním duktálním karcinomu byl detekován vysocerizikový typ 31. U extramammární Pagetovy choroby byl v jednom případě nalezen nízkorizikový typ 6, dále byl v jiném případě detekován dosud nepopsaný typ HPV, sekvenčně nejvíce podobný typům 21 a 24 ze skupiny beta HPV.

5. U kribriiformního adenokarcinomu drobných slinných žláz byla DNA HPV detekována pouze v 1 ze 22 vzorků (směs typů 33 a 18). Vzhledem k ojedinělému nálezu se nepředpokládá kauzální role HPV v patogenezi.

Téma je originální, aktuální, některé výsledky prioritní. Cíle práce byly splněny.

Cenná je již sama klinickopatologická identifikace raritních případů a dále jsou nesporně hodnotné výsledky uvedených genetických analýz, kterých bylo u těchto lézí dosud publikováno buď pouze málo, nebo jsou zcela nové. Výsledky mají vědecký význam. Relevance pro pochopení biologického vývoje lézí a eventuálně i pro klinickou praxi není zatím zcela jasná.

Otázky oponentky:

1. Jaké jsou další možnosti (a technické podmínky) potvrzení transformační aktivity HPV – kromě uvedeného imunohistochemického průkazu proteinu p16, průkazu HPV transkriptu a topografické detekce NA HPV?

2. Jaký je význam kvantifikace virové nálože pro predikci onemocnění indukovaných HPV?

3. Jsou známy konkrétní genetické vlastnosti hostitele predisponující k rozvoji HPV infekcí (alfa, beta) do klinicky manifestních onemocnění?

Závěr:

autorka prokázala požadované teoretické i praktické znalosti problematiky.

Předložená práce splňuje požadavky kladené na doktorskou disertaci. Doporučuji disertační práci k obhajobě.

V Plzni dne 4. května 2012

Doc. MUDr. Ludmila Boudová, Ph. D.

Šiklův patol. ústav LF UK a FN Plzeň  
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň