Posudek disertační práce

Univerzita Karlova	
Fakulta	Lékařská fakulta UK v Plzni
Doktorský studijní obor	Anatomie, histologie a embryologie
Uchazeč	Mgr. Pavel Pitule
Pracoviště	Ústav histologie a embryologie
Disertační práce	Vztah nádorového genotypu a fenotypu k diagnostice, prognóze a predikci kolorektálního karcinomu
Oponent	Doc. MUDr. František Vožeh, CSc.
Pracoviště	Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta UK v Plzni

Text posudku

Posudek disertační práce s výše uvedeným názvem a jménem autora je vypracován na základě prostudování tohoto díla, které oponent k odbornému posouzení dostal.

Téma práce se dotýká celosvětově nesmírně závažné medicínské problematiky, kterou je nádorové bujení. To se stává stále závažnější „metlou" lidstva v civilizovaných zemích, a v naší republice zvláště, zejména s ohledem na předmět zájmu autora disertační práce, kterým je kolorektální karcinom (KRCa). Incidence a mortalita spojená právě s KRCa je totiž v České republice jednou z celosvětově nejvyšších.

Disertační práce, je logicky skloubeným celkem, složeným z 9 na sebe navazujících oddílů. Ty jsou na začátku díla doplněny abstrakty – českým a anglickým, dále pak předmluvou s prohlášením o původnosti práce a obsahem. Vlastní práci tvoří oddílů 6, poslední 3 oddíly disertace pak představují: obsáhlý seznam použité literatury, který obsahuje přes 300 citací, poděkování a 10 příloh. Ty reprezentuje především 5 původních prací doktoranda, s tématem disertace. Všechny byly publikovány v časopisech s faktorem impaktu (IF) a ve dvou z nich je disertant prvním autorem. Dvě přílohy pak tvoří přehledové, k tématu práce zaměřené publikace, a také v jedné z nich, která má IF, je disertant prvním autorem. Konečně, 3 posledními přílohami jsou práce, tematicky již mimo hlavní zaměření disertace, všechny však publikované v časopisech s IF, a autor disertace je vždy jedním ze spoluautorů.

Vlastní práci uvádí podrobný seznam všech použitých zkratek, který je následovaný její nejobsáhlejší částí, kterou je „Teoretický úvod". V něm se autor dobře zhostil nesnadného úkolu a velmi podrobně, přitom však srozumitelně se zde, za využití bohatých literárních zdrojů, věnuje přehledu současné klasifikace, diagnóze, ale i typům léčby KRCa. S ohledem na cíle práce, kterými bylo přispět ke zpřesnění diagnostiky, prognózy a predikce tohoto

nádorového onemocnění - jejich podrobný výčet spolu s pracovními hypotézami po tomto úvodu následuje - je zde kladen důraz zejména na využití změn v genotypu a fenotypu nádorové tkáně. Pro dosažení cílů práce byly vhodně zvoleny dva rozdílné, sofistikované speciální experimentální postupy, podrobně popsané v oddílu „Materiál a metody" disertační práce. První z nich se týkal imunohistochemického značení dvou proteinů (CD44 a CD133) ve vzorcích nádoru tlustého střeva a jeho jaterních metastáz. Druhý byl poté zaměřen na studium intenzity transkripce vybraného setu genů ve vzorcích zdravé a nádorové tkáně. Jak v případě sledovaných hladin obou zmíněných proteinů, tak i změn exprese zkoumaných genů, byl vyhodnocován vztah výsledků obou analýz k celkovému a bezpříznakovému přežití pacientů vyšetřovaného souboru. Součástí tohoto oddílu je též popis patřičného statistického zpracování získaných výsledků. Vlastní disertace je pak ukončena prezentací výsledků obou experimentálních částí práce, doplněných názornou grafickou dokumentací a odborně fundovanou diskusí. Přiměřená kvalitní dokumentace je také součástí jak teoretického úvodu, tak i metodické části práce. Disertační práce naprosto evidentně přispívá k vytčeným cílům v oblasti zpřesnění diagnostiky a zejména prognózy KRCa. V závěrech práce proto autor zcela logicky, na základě získaných výsledků, uvádí, že se dostatečně věrohodně vyrovnal se 4 pracovními hypotézami disertace, třebaže jedna z nich byla *de facto* vyvrácená.

K předložené disertační práci je třeba říci, že jde o koncizní dílo vědecky zdatného autora, v řešené problematice velmi dobře orientovaného. Jeho vědecký potenciál je nepochybně značný, výstupy práce jsou velmi cenné a získané výsledky v mnohém ohledu prioritní. Po obsahové stránce, s ohledem na výše uvedené skutečnosti, nemám k předložené práci žádné podstatné připomínky. Pokud jde o formální stránku díla, uvádím zde několik poznámek, které se týkají některých jazykových záležitostí. Přestože je práce psána kultivovanou češtinou, jsou zde určité termíny, které nejsou v práci užívány jednotně. Týká se to např. označení *chromosomy* či *chromozomy*, *chromosomální* a *chromozomální*, které se vyskytují promiskue a to dokonce v téže větě (odd. 2.4, str. 31-33). Další polemickým termínem je slovo *patologický,* použité ve spojeních, kdy je to přijatelné, např. v odborné hantýrce, ale ne už v psaném textu, kde to působí poněkud zvláštně, protože přídavné jméno patologický samo o sobě významově znamená abnormální. Proto spojení *patologické vyšetření* (např. odd. 2.2.1, str. 23, odd. 6. str. 90), *patologické laboratoře* (např. odd. 3, str. 57) či *patologické informace* (např. odd. 4.2.2, str. 65) mohou vyjadřovat cosi nepatřičného, chybného. Bylo by proto vhodné použít místo nich slova *patologicko-anatomické* nebo *histopatologické*, protože, dovedeno do důsledku např. termín *patologický nález* může evokovat pocit nedobrého výsledku, třebaže v užití podobném jako v této disertační práci

může jít o stav zcela normální, fyziologický. Na druhou stranu je v práci až neuvěřitelně málo tzv. „překlepů", a to i včetně seznamu literatury, bez kterých (soudě i podle vlastní zkušenosti) podobné dílo snad být ani nemůže.

Jak z uvedeného jednoznačně plyne, tyto připomínky formálního rázu, v žádném případě nesnižují kvalitu a odborný přínos vlastního obsahu díla a jsou vlastně i jakýmsi koloritem této velmi kvalitní disertační práce.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti lze tedy v závěrečném posouzení ohodnotit disertační práci Mgr. Pavla Pituleho, jako skutečně vysoce hodnotné vědecké dílo s řadou originálních a veskrze užitečných poznatků. Z toho důvodu považuji práci za příkladnou a ve své podstatě velmi užitečnou vědeckou studii.

Věcný dotaz mám jeden:

Dotaz oponenta k obhajobě disertační práce

1. V imunohistochemické části práce došlo k nečekanému zjištění v souvislosti s detekcí proteinu CD133, kde se ukázala korelace mezi jeho zvýšeným množstvím v nádorových žlázkách a prodloužením bezpříznakového přežití. V práci je uvedeno dvojí vysvětlení tohoto nálezu, který je v rozporu s dosavadním názorem. Jedním je odlišný metodický postup, druhým pak vysoce specifikovaný soubor pacientů. Moje otázka je: v čem byl soubor tak vysoce specifikovaný a jak zvolit navrhovanou validační skupinu, aby došlo k potvrzení značného prognostického významu tohoto zjištění?

Závěr

Disertační práce Mgr. Petra Pituleho „Vztah nádorového genotypu a fenotypu k diagnostice, prognóze a predikci kolorektálního karcinomu" ***splňuje*** požadavky kladené na disertační práce v oboru Anatomie, histologie a embryologie. Mgr. Pavel Pitule prokázal schopnost samostatné tvůrčí práce, interpretační invence a kritického hodnocení výsledků. **Proto doporučuji, aby práce byla v souladu s § 47 Zákona o vysokých školách č. 11/98 Sb. přijata k obhajobě a aby uchazeči byl na základě úspěšné obhajoby udělen akademický titul Ph.D.**

V Plzni, 25. 8. 2014

František Vožeh