

V Plzni, 11.5.2006

Posudek školitele

Vypracoval:

Doc. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D.

Magisterská práce na téma: **Analýza mutací genů pro tyrozinkinázy KIT a PDGFR α u gastrointestinálních stromálních tumorů a některých dalších nádorů**

Molekulárně biologické metodiky nacházejí stále významnější uplatnění v rutinní diagnostice a léčbě onkologicky nemocných pacientů. Předkládaná magisterská práce je věnována změnám, které mají bezprostřední přínos nejen pro rutinní diferenciální diagnostiku nádorových lézí, ale zejména pro jejich cílenou léčbu.

Práce je formálně poměrně přehledně a vyváženě členěna. V úvodu autor stručně a jasně vypisuje funkce a význam proteinkináz v buněčné biologii. Rovněž vysvětluje, proč se věnoval právě proteinům KIT a PDGFR α . V metodické části podrobně popisuje zvolené postupy. Zejména kladně lze hodnotit skutečnost, že využíval metodiky dále použitelné v praxi.

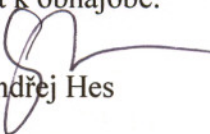
Výsledky uvedené v práci jsou důležité pro pohled a pochopení biologického chování gastrointestinálních stromálních nádorů a spektra příbuzných lézí. U tzv. „Talermanových tumorů“ (smíšený neklasifikovatelný „sex cord/ germinal“ tumor dle WHO 2004) vedla analýza mutace genu *c-kit* ani *PDGFRA* k zpřesnění pohledu na tyto aktuálně velmi diskutované tumory varlat a ovárií. Diskutovaná exprese, respektive absence exprese *c-kit* proteinu a *PDGFRA* při imunohistochemických vyšetřeních byla dostatečně podpořena molekulárně genetickou analýzou.

Předposlední skupinou studovaných lézí byly tzv. pigmentované adenomatoidní chromoföbní renální karcinomy. Jde o velmi neobvyklou variantu renálního karcinomu, která je

často zaměňována za metastázy rozličných zhoubných tumorů či bývá chybně klasifikována v rámci renálních karcinomů. Absence mutací v exonech 9, 11, 13, 17 genu *c-kit* a dále v exonech 12, 14 a 18 homologního genu *PDGFRA* podpořily negativní výsledek imunohistochemické analýzy přítomnosti *c-kit* proteinu. Naopak u klasických chromofóbních renálních karcinomů je exprese *c-kit* běžně udávána. Jako poslední léze byla analyzována sporadická mastocytóza. Výsledky této studie jsou v korelaci s literárními údaji, neboť u všech studovaných vzorků sporadické mastocytózy byla nalezena mutace D816V.

V diskusi autor správně a vcelku logicky reaguje na citované publikace, jejichž výběr je přiměřený rozsahu práce.

Autor se bezprostředně aktivně podílel na výzkumných projektech, které budou publikovány v zahraničních časopisech s impact factorem. Autorův příspěvek k práci v našich laboratořích lze hodnotit nanejvýš kladně a do budoucna lze očekávat jeho prosazení i na mezinárodní úrovni. Lze jen ocenit, že jde o práci, která má bezprostřední význam pro péči o onkologicky nemocné pacienty. Vzhledem k vysoké aktuálnosti zvolených témat, přesným metodikám a přehledně strukturovaným výsledkům lze práci kladně doporučit k obhajobě.



Ondřej Hes