

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Filipa Gabalce

„Kvantitativní analýza D2 dopaminergních receptorů u klinicky funkčních adenomů hypofýzy“

Disertační práce je klasicky členěna a na úvodních 37 stranách lze přehledně najít vše, co s danou problematikou souvisí, od výčtu užitých zkratk po adekvátně dlouhý a fundovaně zpracovaný přehled současných znalostí. Odborník na danou problematiku i orientovaný laik najdou podrobné odpovědi na otázky, které se dotýkají výskytu nefunkčních adenomů hypofýzy, jsou diskutovány různé aspekty výskytu, diagnostiky a klinických souvislostí. Podrobně je probraná léčba se zdůrazněním jednotlivých modalit, chirurgické, radioterapie a medikamentózní. Autor se rovněž neopomněl zastavit u hypofyzární tumorů v souvislosti s graviditou resp. kvalitou života pacientů. Podrobným způsobem je vyhodnocen současný stav poznání dopaminových receptorů z různých úhlů pohledu vč. těch, které souvisejí se subcelulárními strukturami a pak, navíc, autor přidává obdobně zpracované informace o somatostatinových receptorech. Text je opatřen řadou velmi zdařilých schémat, která napomáhají pochopení poměrně složité problematiky.

Kapitoly, které následují prezentují informace o cílech disertační práce formulované do pracovních hypotéz. Autor si položil za cíl zavedení a optimalizaci kvantitativní analýzy D2 dopaminového receptoru za pomoci real-time RT-PCR ve tkáni nesekrečních tumorů hypofýzy operovaných nemocných a kvantitativní stanovení exprese D2 dopaminového receptoru v sérii studovaných nesekrečních adenomů hypofýzy. Konečně jej zaujala možnost korelovat výsledky exprese D2 dopaminového receptoru s patologickou klasifikací dle imunohistochemického vyšetření. Autor uvažoval, že asi ne všechny klinicky afunkční adenomy budou exprimovat dopaminový receptor, jehož míra exprese se bude lišit a nebude stejná u různých typů adenomu.

Materiál bylo možné vyhodnotit u 78 nemocných, což je na frekvenci takto postižených nemocných vcelku velmi pěkný počet. Výsledky jednotlivých měření jsou zpracovány do textové podoby a mimo to, jednotlivé dílčí výstupy jsou současně prezentovány v přehledných grafech. Na první pohled z dokumentace vyplývá i validita měření. V souhrnu lze konstatovat, že práce prokázala, že míra exprese pro dopaminový D2 receptor je poměrně heterogenní. V sekrečně němých plurihormonálních nádorech a i v němých kortikotropních adenomech našel autor signifikantně nižší expresi D2R. V sekrečně němých kortikotropních adenomech byl více vyjádřen SSTR5, ale exprese SSTR 2 a 3 se podle histologického typu zřetelněji nelišila. Autor neshledal žádnou korelaci mezi SSTR

2,3,5 a D2R. Ale korelovala exprese mezi SSTR2 a 3. U nesekrečních, klinicky afunkčních gonadotropních adenomů s predominancí SSTR2 a 3 u gonadotropních adenomů prokázali koexpresi D2R. Příloha je tvořena metodickými postupy, podle nichž byly prováděny izolace RNA pomocí Trizolu, reverzní transkripce kitem Invitrogen a zhotovována real-time PCR analýza. Nechybí ani protokol „Informovaného souhlasu“.

Literatura uvádí 196 relevantních titulů starší, ale především recentní literatury. Jsou jmenovány zahraniční práce a vyčerpávajícím způsobem jsou citovány i nečetné práce českých autorských kolektivů, které se touto problematikou zabývají či zabývaly. Po stránce formální je práce bezchybná, psána čtivým jazykem. Autor zachoval proporcionalitu mezi literárními daty a výsledky vlastní práce, aniž by to bylo na úkor celkové kvality věrohodnosti zpracovaného materiálu. Svým pojetím je disertační práce ojedinělá a zcela nesporně úspěšně zaplňuje dosud nedostatečně zmapovaná místa v dané problematice.

Práce vznikla za podpory grantu Grantové agentury UK 79008 a za podpory grantu IGA NT 11344-4/2010, který je v běhu.

MUDr. Filip Gabalec využil možnost použít moderních metodik k charakteristice procesů, které nejsou z řady důvodů zcela jednoznačně definovány a kde každá relevantní informace má významnou cenu. Na početně zajímavé sestavě nemocných prokázal schopnost samostatně pracovat s literárními daty a závěry jeho práce poskytly určitý relevantní výstup.

Na základě prostudování předložených materiálů doporučuji, aby byl MUDr. Filipu Gabalcovi udělen ve smyslu §47 Zákona o vysokých školách č. 111/98Sb. titul „doktor“, ve zkratce Ph.D.

Dotazy:

- 1) Nebylo by žádoucí vyšetřit nádorovou hypofyzární tkáň nemocných i následně při reoperaci a případně zjistit i stav DR2 a SSTR po použití aktinoterapie?
- 2) Pracovišť, která se kvalifikovaně v ČR problematikou tumorů hypofýzy zabývají je jen několik. Nepovažuje proto autor za vhodné, aby součástí inciciální specifikace každého klinicky sekrečně neaktivního adenomu hypofýzy byla i charakteristika receptorové exprese? Mohlo by to pomoci při volbě medikamentózního postupu v případě růstu residua?

V Olomouci, dne 3. května 2012

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.
3. interní klinika – revmatologie, nefrologie a
endokrinologie
Fakultní nemocnice Olomouc
I.P.Pavlova 6
775 20 Olomouc