Oponentský posudek na dizertační práci

Kvantitativní analýza D2 dopaminergních receptorů u klinicky afunkčních adenomů hypofýzy

MUDr. Filip Gabalec
Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Autor předkládá práci, která má včetně příloh 94 stran, 12 hlavních kapitol s dalšími podkapitolami a 196 citací.

Práce má fundovaný teoretický úvod, ve které autor obsažně a kvalitně zpracoval problematiku klin. afunkčních adenomů (KAA) a dopaminových a somatostatinových receptorů. Autor si položil za cíl zavedení a optimalizaci kvant. analýzy D2 receptorů pomocí real-time RT-PCR u nemocných s klin. afunkčními adenomy, touto metodou určit expresi D2 receptoru u KAA a zhodnotit expresi ve vztahu k imunochem. klasifikaci KAA. Tyto cíle v plné míře splnil a zavedl metodu, která je přínosná pro studium i dalších typů tumorů. Metodu ověřil na velkém souboru KAA. Práce je zajímavá i svým potenciálním využitím pro rozhodování o další léčbě reziduí těchto tumorů a zejména pak u hormonálně aktivních tumorů s nadprodukcí růst. hormonu v klinické praxi. V diskusi autor rozumně kriticky hodnotí přínos samotného stanovení míry exprese různých typů receptorů ve vztahu ke klinickému účinku farmakol. léčby, protože výsledky prací v písemnictví nejsou v tomto směru zdaleka jednoznačné a ukazují mimo jiné na možné vlivy vzájemné interakce receptorů v odpovědi na léčbu.

Práce s malými objemy získaného materiálu vyžadovala zavedení uvedené molekulárně biol. metodiky a autor dokázal tuto problematiku zvládnout až k hodnotitelným výstupům. Zvolené metody jsou adekvátní včetně stat. zpracování.

Výstupem práce je publikace výsledků získaných na jednom z největších publikovaných souborů KAA, uveřejněná v renomovaném oponovaném impaktovaném časopise Pituitary v r. 2011. Tato skutečnost potvrzuje kvalitu provedených analýz a adekvátní kritické zhodnocení výsledků práce.

K jednotlivým kapitolám práce mám následující poznámky, dotazy a náměty k diskusi:

str. 11, řádek 6 – Mutace vyskytující se v genet. syndromech asociovaných s nádory hypofýzy (MEN 1, PKAR1A nebo AIP) se ve sporadických nádorech nevyskytují. *Zde je potřeba správně uvést kromě MEN1, FIPA, Carneyho komplex a MEN 4. Tvrzení, že se nevyskytují, platí jen zčásti : u meninu jsou extremně vzácně, mutace AIP u FIPA se vyskytují u neselektované populace makroadenomů v malém procentu , PRKAR1A se nevyskytuje, redukce p27 se vyskytuje i u různých typů hypofyz. adenomů.*

str. 13 – 6. řádek zdola – proc. zastoupení Rathkeho cysty a metastáz - nejde o procenta ze všech sel. expanzí, ale jen z nehypofyzárních , neadenomových lézí.

str. 30 – kap. 2.7 Těhotenství
Pokud se jedná o klin. afunkční adenom menších rozměrů, který nepůsobí poruchu funkce zdravé hypofýzy, nemusí být spont. těhotenství problém.

str. 36 - …se píše, že u zdravé hypofyz.tkáně je exprese D2R vyšší než u KAA nebo GH adenomů. Myslíte si, že snížená exprese D2R na buňkách tumorů by mohla být mechanismem facilitujícím růst tumoru při oslabeném inhibičním působení dopaminu?

str. 43 - při charakterizaci souboru pacientů zmiňujete u 2 pacientů diabetes insipidus. Ten obvykle u adenomů nebývá, a proto bych se rád zeptal, zda se u nich jednalo o první operaci nebo již reoperaci, kde by diab. insipidus byl následkem operace prvé.

str. 53 – U tichých kortikotropních adenomů byla míra exprese D2R signif. nejnižší. V klin. praxi přitom kortikotropní adenomy patří mezi ty, u kterých bývá někdy léčba D2 agonisty alespoň zčásti účinná. Jak se díváte na tuto určitou diskrepanci?

<u>Další dotazy na autora:</u>
Z klinické praxe je známo, že větší odpověď na D2 agonisty nebo SMS analoga mají tumory s nadprodukcí prolaktinu nebo růst. hormonu než KAA. Měl jste možnost stanovit expresi vámi stanovovaných receptorů v těchto typech tumorů a porovnat kvantitu s KAA? Pokud ano, jak se lišily?

Lze říci, jaký je vztah mezi vaší metodou kvantifikovanými receptory a reaktivitou tkáně na příslušnou léčbu? Exprese receptorů může být přítomna, ale ještě to nehodnotí protein a

funkci daného receptoru. Je z písemnictví něco známo o těchto vztazích a případně o klinické odpovědi na příslušnou léčbu ve vztahu k změřené expresi receptorů? Možná by bylo zajímavé zhodnotit efekt D2 agonistů u těch KAA, kde jste naměřili zvýšenou expresi jejich receptorů a porovnat s těmi s nízkou expresí.

Je něco známo o ovlivnění exprese D2R nebo SMSR farmaky? Může předoperační farmakologická léčba dopaminergními agonisty nebo analogy SMS ovlivnit kvantifikaci exprese příslušných receptorů ve tkáni odebrané při operaci ?

Setkal jste se při práci na molekul. biol. metodách s kontaminací produkty?

Celkově hodnotím práci kladně – splňuje kriteria doktorského studijního programu. Zvolené téma, jeho zpracování i kritické zhodnocení výstupů v konfrontaci se světovým písemnictvím je zcela adekvátní.

Dizertačí práce splňuje sledované cíle a doporučuji ji k obhajobě.

V Praze dne 25.5.2012 prof. MUDr. Václav Hána, CSc.