UROLOGICKÁ KLINIKA

FAKULTNÍ NEMOCNICE A LF UK

HRADEC KRÁLOVÉ

500 05 Hradec Králové, Sokolská ul. 581

tel. 49/583 33 78, fax. 49/583 20 96

OPONENTSKÝ POSUDEK

Dizertační práce:

Neinvazivní diagnostika uroteliálního karcinomu močového měchýře stanovením volné DNA a microRNA v moči

Autor: MUDr. Antonín Brisuda, FEBU

Jedná se o práci na vysoce aktuální téma, neinvazivní diagnostika nádorů močového měchýře je v odborných kruzích stále diskutovanou problematikou. Hlavním důvodem je stále trvající absence jasného nádorového markeru pro nádor močového měchýře. Ta má za následek nutnost provádět invazivní diagnostické postupy, jako je například cystoskopie apod. Autor ve své práci hodnotí možnosti využití volné DNA a microRNA v moči jako možné neinvazivní diagnostické metody.

Dizertační práce je celkového rozsahu 106 stran a vlastní práce je pak na 97 stranách. Je rozdělena na 4 hlavní části. V první kapitole autor popisuje recentní pohled etiologii, diagnostiku a léčbu nádoru močového měchýře. Druhá teoretická kapitola přehledně popisuje nejvíce studované metody neinvazivní diagnostiky nádoru močového měchýře. Experimentální část pak prezentuje autorův svůj výzkum ve dvou kapitolách. První je věnována kvantifikaci volné DNA a druhá analýze microRNA. Obě metody analyzují DNA a RNA v moči a tím představují možnou neinvazivní diagnostickou metodou. Vlastní výzkum je popsán na 56 stranách textu, metoda a výsledky je doplněná o 27 tabulek, 22 grafů a 3 obrázky. Dizertační práce čerpá ze 181 literárních zdrojů. Ten obsahuje převážně zahraniční práce, ale obsahuje také zásadní české publikace týkající se této problematiky.

Celkově lze hodnotit dizertační práci jako přehlednou a logicky uspořádanou. Práce má přehledný obsah a kompletní seznam zkratek. Teoretická část prokazuje autorovy hluboké znalosti týkající se problematiky nádoru močového měchýře a to zejména její diagnostiky. Nádory močového měchýře, na rozdíl od nádoru prostaty nebo varlete, nemají svůj všeobecně používaný onkologický marker a zejména v posledních letech probíhá intenzivní výzkum s cílem nalezení podobného onko-

markeru. Autor dizertace popisuje všechny dostupné markery, které se relevantně zkoumaly v posledních letech. Kriticky uvádí jejich senzitivitu, specificitu a limity v jejich uplatnění v klinické praxi. Poslední dvě části teoretického úvodu byly věnovány problematice DNA a microRNA v moči. Tyto nukleové kyseliny nebo jejich sekvence byly a jsou v diagnostice nádorů a to včetně nádorů močového měchýře nejčastěji analyzovány v séru. Autor se zaměřil na možnosti jejich stanovování v moči a na ověření metodik, která by přinesly relevantní klinické informace.

Vlastní výzkumná práce má dvě části. První je zaměřena na kvantifikaci volné DNA v moči. Autor definoval hypotézu a stanovil si jasné cíle. Kapitola Materiál a metodika adekvátně popisuje studovaný soubor a použité metody. Do studie bylo zařazeno dostatečné množství subjektů (119 a po vyřazení pokračovalo 100 subjektů). K zhodnocení výsledků bylo použito adekvátních statistických metod a jsou výstižně popsány v samostatné podkapitole. Kapitola Výsledky přináší zjištěné hodnoty, ty jsou doplněny přehlednými tabulkami a grafy. V diskuzi autor kriticky hodnotí dosažené výsledky a poznatky, a ty jsou poté přehledně shrnuty v Závěru. K nejdůležitějším poznatkům patří zjištění, že mohou být výsledky rozdílné pokud se analyzuje první nebo druhá ranní moč. Dále, že je nutné brát v potaz, zda se hodnotí pacienti sice bez nádoru, ale s jiným benigním onemocněním dolních močových cest. Nejvíce průkazné byly výsledky u pacientů s „high-grade" uroteliálními nádory.

Také v druhé části dizertace, kde se hodnotila microRNA v moči si autor stanovil hypotézu a relevantní cíle studie. Podobně byl soubor subjektů, metoda i statistická analýza adekvátně stanovené a jsou přehledně popsané. Kapitola Výsledky přináší dosažené výsledky, které jsou opět doplněny grafy a tabulkami. Jedná se o poměrně složitou metodiku, kterou bude nadále nutné analyzovat a zpřesňovat. Přesto se autorovi podařilo prokázat významné rozdíly u pacientů s nádory na rozdíl od probandů. Autor analyzuje jednotlivé sekvence RNA s vyjádřením, které by mohli v budoucnu být nejužitečnější.

Mimo dizertační práci MUDr. Antonín Brisuda, FEBU publikoval jednou jako první autor a dvakrát jako spoluautor tři zásadní práce popisující téma dizertační práce v renomovaných odborných časopisech s IF. Zároveň dokladuje, že byla práce podpořena grantem IGA MZ ČR.

Autor prokázal, že má široké znalosti dané problematiky. Správně si stanovil pracovní hypotézu a cíle. Dále adekvátně popsal studovaný soubor, zkoumanou metodiku, vybral a provedl správné statistické zhodnocení. Výsledky byly přehledně popsána doplněny o tabulky a grafy. Dizertační práce je napsaná přehledně a je logicky uspořádaná do jednotlivých kapitol. Je sepsána gramaticky správně a je bez chyb nebo překlepů.

Závěrem lze říci, že předložená dizertační práce splňuje všechny náležitosti na ni kladené. Prokázala autorovu orientaci v dané problematice a ukazuje, že autor má schopnosti vědecky pracovat. Práci hodnotím kladně a navrhuji ji přijmout a po splnění všech dalších povinnosti včetně veřejné obhajoby udělit vědecký titul Ph.D. K veřejné obhajobě mám jeden dotaz na autora, zda plánuje pokračování v analýze DNA nebo microRNA v diagnostice nádoru močového měchýře.

V Hradci Králové 21. listopadu 2018

doc. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D.

61 004 559
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská tř. 581, 500 05 Hradec Králové
Urologická klinika
doc. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D.
tel. 495 833 378