



**FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY**  
II. INTERNÍ KLINIKA  
3. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERSITY KARLOVY V PRAZE

---

ŠROBÁROVA 50, 100 34 PRAHA 10, TEL./FAX : + 420 267 162 710, IČO: 00064 173

V Praze dne 12. 12. 2018

**OPONENTSKÝ POSUDEK HABILITAČNÍ PRÁCE**

**Autor práce:** MUDr. Filip Gabalec, PhD.

**Název práce:**

**Vypracoval:** prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA  
II. interní klinika FN Královské Vinohrady a 3. LF UK Praha  
Šrobárova 1150/50; 100 34 Praha 10

Předkládaná habilitační práce se skládá z:

Úvodu o rozsahu jedné strany

Kapitoly o adenomech hypofýzy, jejich etiologii, patogenezi, klinickém obrazu, diagnostice a diferenciální diagnostice včetně specifické podkapitoly věnované akromegalii, v celkovém rozsahu 11 stran

Kapitoly věnované léčbě afunkčních hypofyzárních adenomů a jejich observaci v celkovém rozsahu včetně příloh 35 stran.

Kapitole věnované léčbě akromegalie včetně přílohy v celkovém rozsahu 12 stran.

Cíle samotné práce jsou charakterizované na 1 straně textu, metodika práce pak na 9 stranách textu.

Výsledky včetně závěru a diskuse jsou shrnuty na 22 stranách textu.

Celkový počet stran je 130.

Teoretická část věnovaná obecně adenomům hypofýzy s důrazem především na afunkční adenomy a adenomy s nadprodukcí růstového hormonu (GH) je psaná srozumitelně a přehledně a prokazuje hluboké znalosti a velké osobní klinické zkušenosti autora s danou problematikou. Tato část je doplněna i o vlastní publikace autora k dané problematice a to jak práce přehledové, tak práce původní včetně prací v časopisech se známým impakt faktorem.

Jádrem habilitační práce je studium bioidentifikátorů adenomů hypofýzy, které se věnuje třem základním okruhům:

- a) Proteomické analýze klinicky afunkčních adenomů hypofýzy
- b) Korelaci dysregulovaných proteinů a receptorů zjištěných proteomickou analýzou s imunohistochemickým vyšetřením adenomů hypofýzy.
- c) Korelaci exprese somatostatinových receptorů a dopaminového receptoru D2 mezi imunohistochemií a real-time PCR analýzou.

Významným výsledkem práce je vyvinutí metodiky proteomické analýzy hypofyzárních tumorů. Ze studovaných potenciálních markerů agresivního růstu hypofyzárních adenomů se ukázal být možným významným markerem internexin alfa. Jeho studium bude dále probíhat a bude předmětem následujícího výzkumu autora. Významný je rovněž zjištěný poznatek, že imunohistochemické stanovení exprese somatostatinových receptorů nekoreluje s real-time PCR zjištěnou expresí mRNA somatostatinových receptorů. Potenciálně nejlepší variantou posouzení exprese somatostatinových receptorů se jeví jejich imunohistochemické stanovení za použití monoklonálních protilátek.

Význam práce pro praxi spočívá v tom, že nalezení potenciálních markerů agresivního růstu adenomů hypofýzy by mohlo vést k jejich využití ve stratifikaci rizika při sledování těchto adenomů a vytvoření optimálních algoritmů jejich sledování. V současné době navrhované algoritmy nejsou zcela konsensuální a zejména nejsou diferencované podle jejich typizace respektive rizika dalšího nepříznivého vývoje.

Obdobně další studie autora týkající se například optimalizace stanovené exprese somatostatinových receptorů v adenomech hypofýzy by v budoucnu mohly vést k optimalizaci léčebných režimů v medikamentózní léčbě adenomů hypofýzy.

Habilitační práce, stejně jako předchozí systematická práce MUDr. Gabalce v dané problematice ukazuje na jeho vysoké schopnosti klinické i vědecké.

Ke studované problematice bych na uchazeče měl následující dotazy:

1. Jaká je praktická role imunohistochemického stanovení receptorů pro somatostatin v buňkách adenomů hypofýzy? Je skutečně přínosem pro predikci účinku léčby somatostatinovými analogy? Nerozhoduje stejně nakonec reálná klinická účinnost jednotlivých preparátů? Co je nejlepším prediktorem účinku léčby GH produkujících adenomů hypofýzy somatostatinovými analogy (zejména z pohledu poměru cost:benefit): stanovení SST receptorů, histologické vyšetření, nebo denzita tumoru na MR?

2. Jaká je podle Vašeho názoru role stanovování některých microRNA u pacientů s adenomy hypofýzy v predikci jejich biologického chování, je-li vůbec nějaká?

Na základě prostudování habilitační práce a předložených materiálů konstatuji, že je předkládána habilitační práce vysoké úrovně. Ta spolu s dalšími publikacemi autora svědčí pro jeho vysokou erudici a splňuje kritéria a nároky na habilitaci. S potěšením proto doporučuji habilitační práci k obhajobě.

V Praze dne

*prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA*