

Oponentský posudok habilitačnej práci

MUDr. Filipa Gabalca, Ph.D.

na tému

Bioindikátory adenomů hypofýzy

Habilitačná práca MUDr. Filipa Gabalca, PhD sa zaoberá adenómami hypofýzy, prevažne afunkčnými adenómami, ktoré tvoria najväčšiu časť mikro aj makroadenómov. Zaoberá sa aj adenómami produkujúcimi rastový hormón (akromegáliou), pričom autor sa snaží nájsť také biomarkery (receptorové a proteínové), ktoré by dokázali predikovať odpoveď pituitárnych adenómov na liečbu. Vzhľadom na vysokú prevalenciu nádorov hypofýzy v populácii a aj vzhľadom k tomu, že nerozpoznané a včas neliečené môžu mať vážne zdravotné následky pre človeka, považujem prácu za vysoko aktuálnu a tiež priekopnícku z viacerých aspektov.

Formálne aj obsahovo práca pozostáva z vlastného textu, ktorý je rozdelený do niekoľkých kapitol – epidemiológia, klinika, diagnostika a liečba klinicky afunkčných adenómov hypofýzy a akromegálie. Uvedené časti sú výborným prehľadom z literatúry v súlade s najnovšími poznatkami. Medzi jednotlivými kapitolami literárneho prehľadu sú vložené práce s vlastnými výsledkami, ktoré boli publikované v popredných českých aj zahraničných časopisoch. K prehľadovej časti práce nemám žiadne pripomienky, je napísaná jasne a zrozumiteľne aj pre čitateľa, ktorý sa problematike venuje okrajovo. Tým že vlastný text práce je prerušovaný publikáciami autora, pôsobí trochu menej prehľadne, avšak je to vec názoru a tento drobný komentár nijako neznižuje odbornú kvalitu textu.

Ciele práce autor formuluje jasne, sú reálne postavené a na väčšinu cieľov si svojimi výsledkami aj dáva odpoveď.

Autor použil špičkové laboratórne metódy pri svojom výskume, tieto metódy sú exaktne popísané a nemám k nim žiadne pripomienky. Vo viacerých štúdiách autor vyšetroval SSTR1-SSTR5, D2R a ER1 receptory v tkanivách hypofýzových adenómov, realizoval proteomickú analýzu klinicky afunkčných adenómov, čo porovnával s imunohistochemickým vyšetrením.

Z výsledkov, ktoré sú ozaj bohaté, považujem za najvýznamnejšie:

- Expresia D2 receptorov je veľmi nízka u kortikotrofných adenómov a významne nižšia u plurihormonálnych adenómov. Pozitivita gonadotropných buniek v adenóme nesúvisí s množstvom D2R.
- U klinicky afunkčných adenómov je expresia somatostatínových receptorov menej bežná než expresia D2R a koexpresia oboch receptorov je výnimočná. D2R a SSTR3 sa zdajú byť najslubnejším terčom pre farmakologickú liečbu.
- Individuálny profil expresií receptorov by mohol slúžiť na optimálnu liečbu pooperačných reziduí, tzv. personalizovaná liečba.
- Použitie imunohistochemického vyšetrenia na detekciu receptorov sa javí najlepšie a najsenzitívnejšie v porovnaní s PCR a proteomickým vyšetrením.
- Expresia bielkoviny ubiquitín (UCH-L1) bola v agresívnejších nádoroch hypofýzy nižšia.
- Expresia ďalších proteínov (INA, TPPP3, alfa internexín a tubulín) nemá z hľadiska personalizovanej liečby adenómov hypofýzy významný význam.

Výsledky, ktoré MUDr. Gabalec, PhD získal považujem za vysoko prioritné, menovaný ukázal svoje schopnosti vedecky pracovať a to aj na úrovni medzinárodnej.

Na autora mám nasledujúce otázky, resp drobné pripomienky:

1. na strane 19 – autor uvádza, že pre vyšetrenie tyreotropínovej funkcie je indikované vyšetrenie TSH, FT3 a FT4. Kedy by autor indikoval použitie TRH testu ?
2. strana 22: Medzi klinickými znakmi akromegálie, ktoré autor uvádza, chýba hypertenzia, evtl. príznaky z organomegálie . Otázka je, aké sú najnovšie údaje o výskyte hypertenzie u akromegalikov ?
3. strana 28: V slove temozolamid je preklep – správne temozolomid.
4. sú známe štúdie, ktoré by porovnávali liečbu octreotidom, resp. lanreotidom a pasireotidom ? Kedy pri akromegálii by indikoval liečbu pasireotidom ?

Záver:

Záverom konštatujem, že dizertačná práca MUDr. Filipa Gabalce, Ph.D. na tému „**Bioindikátory adenomů hypofýzy**“ spĺňa všetky podmienky kladené na habilitačnú prácu. Autor v nej preukázal schopnosť vedecky pracovať a interpretovať výsledky a to aj na svetovej úrovni. Dôkazom sú publikácie v časopisoch s vysokým IF. Prácu považujem za vynikajúcu a odporúčam, aby MUDr. Filipovi Gabalcevi, PhD, bol udelený titul docent v odbore vnútorné lekárstvo.

V Košiciach, 29.11.2018

Prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc., FRCP
I. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

