

30. září 2008

Oponentský posudek k disertační práci pana MUDr. Jiřího HERÁČKA "Hormonální profil u mužů s lokalizovaným a lokálně pokročilým karcinomem prostаты" vypracované na 3. LF UK v Praze v roce 2008.

Předložená disertační práce MUDr. J. Heráčka má rozsah 93 stran a obsahuje 17 obrázků, 3 grafy a 7 příloh.

Cílem této práce byl výzkum hormonálního prostředí u pacientů trpících lokalizovaným či lokálně pokročilým karcinomem prostаты (KP) nebo benigní hyperplázií prostаты (BHP). Význam této práce spočívá v jejím příspěvku k výzkumu mechanismů, které vedou ke vzniku karcinomu prostаты a k rozvoji jeho biologické agresivity, a to jak z hlediska obecného souvisejícího s mechanismem přeměny normální buňky na buňku maligní, tak i z hlediska laboratorní diagnostiky, kde je kladen důraz na prevenci onemocnění, na odhad závažnosti onemocnění, a na výběr nejučinnějšího postupu léčeni. Výzkum se v předložené práci zabývá především úlohou cirkulujících a tkáňových (intraprostatických) androgenů při rozvoji karcinomu prostаты, a hledají se souvislosti s klinickým stupněm závažnosti tohoto onemocnění. Je rovněž zkoumán vliv obezity doprovázený možnými změnami exprese endokrinně působících látek typu adiponektinu a rezistinu na histopatologické změny v prostatické tkáni pacientů s KP nebo BHP.

Výzkum uvedený v předkládané práci byl rozsáhlý, soubor se skládal z více než 150 vzorků tkáně prostаты, u kterých bylo provedeno vedle imunochemických analýz i kompletní histologické vyhodnocení tkáně. Imunochemickými a biochemickými postupy bylo analyzováno více než 550 basálních vzorků sér odebraných v den operace. Z toho přibližně 20 % vzorků připadalo na pacienty s BHP, po 40 % na pacienty s lokalizovaným KP a na pacienty s lokálně pokročilým KP. Spektrum analyzovaných látek je široké, v tkáni byly stanoveny speciálními postupy androgeny, a v části tkání i exprese adiponektinu (n=10) nebo rezistinu (n=42). V séru byla stanovena celá řada hormonů a faktorů, jako jsou androgeny a další steroidy, transportní a regulační proteiny či hormony, a součástí analýz bylo i stanovení glukózy, TG, HDL, LDL, cholesterolu a měření BMI.

Z výsledků vyplývá, že samotné stanovení cirkulujících androgenů nepostačuje k prognóze benigního či maligního onemocnění prostаты, a koncentrace sérových androgenů není spolehlivým kritériem k určení stadia nemoci u pacientů s KP. Naproti tomu tkáňové koncentrace androgenů v prostátě jsou statisticky významně vyšší u pacientů s KP v porovnání s pacienty trpícími BHP. Pokračování výzkumu by mělo dát odpověď na to, zda tkáňové androgeny mohou sloužit k predikci biologického chování KP u konkrétních pacientů. Zdá se, že obezita hraje určitou roli při vzniku a progresi KP, čemuž nasvědčuje i nalezení vyšších tkáňových koncentrací adiponektinu u lokálně pokročilého KP v porovnání s lokalizovaným KP. Byly zaznamenány negativní korelace mezi sérovým adiponektinem a BMI, testosteronem, DHEAS nebo SHBG, popř. pozitivní korelace mezi BMI a GS u pacientů trpících KP. Z práce vyplývá, že sérové koncentrace rezistinu nesouvisí s benigní či maligní charakteristikou KP, jeho stádiem nebo biologickou agresivitou. Pouze u pacientů s lokálně pokročilým KP bez invaze nádoru do semenných váčků bylo prokázáno statisticky významné zvýšení sérové koncentrace rezistinu v porovnání s pacienty, u nichž invaze karcinomu do semenných váčků byla

nalezena. Úloha rezistinu v patogenezi KP a v progresi nádoru není zcela jasná a výzkum by měl v tomto směru pokračovat.

Na práci se podílel kromě Urologické kliniky 3. LF a dalších pracovišť FNKV i Endokrinologický ústav, SZÚ, 1. LF UK a VFN, a také Urologické oddělení University v Pise (Itálie). Výzkum byl součástí jednoho grantu IGA MZ ČR (NR8096) a dvou výzkumných záměrů MZ. Součástí disertační práce jsou 4 články v impaktovaných časopisech (celkový IF=6,3), ve kterých je MUDr. J. Heráček dvakrát prvním autorem a dvakrát spoluautorem, dále 1 přednáška na zahraničním urologickém kongresu a 3 přednášky na domácích symposiích.

K práci mám tyto dotazy a připomínky:

1) Graficky i stylově je práce velmi dobrá, drobné připomínky mám jen ke skutečnosti, že v seznamech publikací a prezentací k tématu jak v práci (str. 7), tak i v autoreferátu (str. 4), jsou autoři oddělení místo čárkou písmenem a. Dále u indexu FAI (str. 9 a 11 v autoreferátu, str. 40 a 44 v práci) jsou chybně uvedeny jednotky.

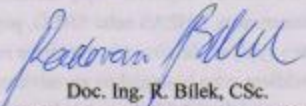
2) Podle jakého kritéria byli vybíráni pacienti pro imunohistochemické vyšetření adiponektinu v prostatické tkáni?

3) Počet pacientů s benigním či maligním onemocněním prostaty stoupá se vzrůstajícím věkem, přičemž současně dochází ke snižování koncentrace androgenů v cirkulaci. Redukce testikulární endokrinní funkce koreluje se závažností klinických symptomů, trváním a druhem chronických prostatických onemocnění. Je toto "oslabení androgenů" primární příčinou rozvoje BHP, popř. i KP, nebo se spíše jedná o neschopnost androgenů potlačit expresi růstových faktorů s výsledkem, který znamená disbalanci v regulačních mechanismech růstu prostatické tkáně, a který může vyústit i ve větší pravděpodobnost maligního zvratu prostatické buňky?

Závěr

Předložená práce se zabývá vysoce aktuálními problémy spojenými s jedním z hlavních medicínských problémů v mužské populaci průmyslově vyspělých zemí, a tou je zvyšující se výskyt karcinomu nebo benigní hyperplázie prostaty. Nalezení sensitivního, specifického a ekonomicky dostupného vyšetření by zlepšilo situaci v prevenci onemocnění, porozumění mechanismům vedoucím ke vzniku malignity zlepší postupy léčení, prodlouží přežití pacientů a zlepší kvalitu jejich života.

Autor předkládané disertační práce MUDr. Jiří Heráček prokázal schopnost a připravenost k samostatné činnosti v oblasti výzkumu a vývoje a splnil tak požadavky a podmínky kladené na disertační práci podle zákona č. 111/1998 Sb. **Doporučuji proto předloženou disertační práci přijmout jako podklad k udělení titulu PhD.**


Doc. Ing. R. Bilek, CSc.
vedoucí OPB (odd. proteohormonů a biofaktorů)