

Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Radany Vrzákové „Stability biomarkerů využívaných v populačních studiích“

Předložená dizertační práce má 114 stran textu (včetně úvodních stran, obsahu, seznamu zkratk a citované literatury); následují tři přílohy prací dr. Vrzákové, publikované v časopisech s faktorem impaktu (IF), a to jako full text. Dvě z těchto prací se vztahují k tématu dizertační práce; v jedné z nich je dr. Vrzáková první autorkou, v další je autorkou druhou.

Dodržení správných preanalytických podmínek je základním předpokladem pro získání správného vyšetření laboratorního vyšetření. Důležitou součástí preanalytických podmínek je i správné uchovávání vzorku při jeho skladování a transportu do laboratoře (vliv teploty, včasného oddělení séra od krvinek a opakovaného rozmrazování vzorků). Dizertační práce dr. Vrzákové se týká stability dvou biomarkerů – antimüllerianského hormonu (AMH) a prostatického specifického antigenu (PSA) včetně jeho volné frakce fPSA, prekursoru [-2]proPSA a z nich odvozených výpočtů.

V teoretické části se autorka věnuje uvedeným biomarkerům, vysvětluje jejich původ, význam v organismu a diagnostické využití. V případě PSA jsou zmiňovány i odvozené parametry – poměr fPSA/celkový PSA a hodnota tzv. indexu zdraví prostaty (prostate health index, PHI).

V praktické části si dizertantka klade za cíl zjistit optimální preanalytické podmínky pro vzorky určené pro stanovení AMH a PSA. Zároveň chce posoudit, jak jejich nedodržení ovlivní klinické hodnocení výsledku a rozhodnutí o dalším postupu diagnostiky resp. léčby nemocných. Byly vybrány dvě skupiny dobrovolníků a pro zacházení s odebranými vzorky byl vypracován detailní protokol. Studovány byly následující vlivy:

- doba skladování;
- teplota skladování (teplota místnosti, +4, -20 a -80 °C);
- opakované zmrazování a rozmrazování vzorků.

Následovalo stanovení výše uvedených parametrů ve všech alikvotech a statistické zhodnocení, zda během skladování dochází k významné změně výsledku. Na základě zjištěných výsledků jsou pak vypracována doporučení pro správné zacházení se vzorky (tj. uchovávání vzorků, jejich transport do laboratoře a separace séra).

Při nevhodném uchovávání vzorků pro stanovení koncentrace AMH může dojít k naměření falešně nízké koncentrace, což by mohlo vést k nesprávnému odhadu ovariální odpovědi před in-vitro fertilizací a stimulací vyššími dávkami gonadotropinů. V případě stanovení PSA byla zjištěna poměrně velká stabilita tohoto parametru, při nevhodném uchovávání vzorků však klesá koncentrace fPSA a stoupá změřená koncentrace prekursoru [-2]proPSA. Oba odvozené parametry (poměr fPSA/celkový PSA a PHI) pak mohou vést k odhadu falešně vyššího rizika karcinomu prostaty a z toho plynoucí jak psychické zátěže nemocného, tak i zbytečně provedených dalších vyšetření (USG, MR či dokonce biopsie prostaty. Při nedodržení správných preanalytických podmínek je proto nutné požádat o odebrání a zaslání nového vzorku.

Práce má velký praktický význam, vždyť v preanalytické fázi dochází nejčastěji k ovlivnění výsledku laboratorního vyšetření. Jak autorka správně ukazuje, nedodržení potřebných preanalytických podmínek při odběru vzorku, jeho transportu a uchovávání před vlastní analýzou může ovlivnit výsledek tak, že z něj plynou nesprávné klinické závěry. Důležité je, že výstupem práce je i doporučení, jak správně vzorek pro uvedená vyšetření transportovat a uchovávat.

Dr. Vrzáková ukázala, že velmi dobře zná studovanou problematiku a dovede tvořit logické závěry. Zvládla přitom nejen práci v laboratoři, ale i organizaci klinické studie a

interpretaci získaných výsledků. Dizertační práce je psaná srozumitelně, je přehledná, dobře dokumentovaná a má velmi dobrou úroveň i po stránce formální. Publikáční činnost dr. Vrzákové převyšuje požadavky pro obhájení dizertační práce dané oborovou radou.

Na základě výše uvedených skutečností lze prohlásit, že MUDr. Radana Vrzáková prokázala schopnost samostatné vědecké práce. Doporučuji proto, aby předložená dizertační práce byla postoupena k závěrečnému oponentnímu řízení k získání titulu Ph.D.

K dizertantce mám následující dotazy:

1. Jak si vysvětlíte fakt, že hladina [-2]proPSA během nesprávného skladování stoupá?
2. Jak vaše laboratoř kontroluje dodržování správných preanalytických podmínek v praxi?

prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.
Ústav klinické biochemie a hematologie
Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Plzni

Plzeň, 13. 4. 2024