

Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Hany Turkové:

„Možnosti genetického vyšetření u pacientů s feochromocytomem a paragangliomem“

Rozsah práce: 185 stran včetně příloh – vložených publikovaných článků

Práce byla vypracována na 3. interní klinice 1. LF UK a v National Institute of Health, USA, pod vedením doc. MUDr. T. Zelinky, CSC. a prof. MUDr. K. Pacáka, DrSc., PhD.

V první části práce autorka shrnuje fyziologii a patofyziologii působení (zvýšených) hladin různých katecholaminů, a to na úrovni jejich receptorů i jednotlivých orgánových soustav. Dále se v této části zabývá klinicky důležitou otázkou kdy pomýšlet na přítomnost feochromocytomu či paragangliomu a jaké metody jsou v klinické praxi v návaznosti na fyziologické principy využívány.

V druhé části autorka rozebírá vlastní problematiku vztahu jednotlivých genů a studovaných onemocnění.

Vlastní výzkum autorky se opírá o několik pilířů:

Spolu se svým školitelem autorka publikuje práce dokumentující vysoký výskyt kardiovaskulárních komplikací u pacientů s nádory s nadprodukcí katecholaminů. Zjišťuje, že tato nadprodukce je mj. spojena se zvýšeným oxidativním stresem a sníženými hladinami kyseliny askorbové; tyto odchylky jsou reverzibilní a ustupují po úspěšné operaci.

Z hlediska genetických vyšetření autorka publikuje práci, vycházející z výzkumů v NIH, týkající se rozdílů mezi metastatickými a sporadickými formami feochromocytomu či paragangliomu. Zjišťuje, že u dětí mají metastatické tumory obvykle mutaci v SDHB genu (succinate dehydrogenase type B). Přesto děti přežívaly podstatně déle, než dospělí se stejným rozsahem onemocnění. Naproti tomu u

dospělých pacientů významný rozdíl ve frekvenci mutací v SDHB nebyl nalezen a lze tedy předpokládat úlohu mutací jiných genů i epigenetické vlivy.

Výsledky práce autorky vedou k doporučení pro dlouhodobé sledování pacientů: genetické vyšetření přítomnosti mutace v SDHB genu u všech dětských pacientů s feochromocytomem či paragangliomem.

Hodnocení:

Autorka předložené práce podle mého soudu prokázala hlubokou znalost problematiky feochromocytomu, která není omezena jen na genetickou problematiku. I když je feochromocytom či paragangliom vzácnou příčinou arteriální hypertenze, jde o významné onemocnění s častou kardiovaskulární morbiditou. Práce shrnuje problematiku v její šíři – od fyziologie přes klinické souvislosti až po problematiku genetickou.

Práce je přehledně členěná, čtivá a vhodně doplněná množstvím tabulek a schémat. Statistické metody byly správně použity. Autorka cituje více než 250 jiných prací. Práci jako takové nemám co vytknout. Podle databáze Medline MUDr. Turková publikovala dva články s impakt faktorem jako první autorka a 7 dalších jako spoluautorka.

Otázka:

Postižení kardiovaskulárního systému patří mezi časté komplikace feochromocytomu/paragangliomu. Je znám vyšší výskyt takotsubo kardiomyopatie. Jak častá je prostá hypertrofie levé komory? Do jaké míry je reverzibilní po chirurgickém odstranění nádoru?

Závěr: Předložená práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci, a proto jednoznačně doporučuji, aby byl MUDr. H. Turkové udělen titul PhD.

Prof. MUDr. Jan Malík, CSc.

3. interní klinika 1. LF UK

