



UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Děkanát, Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc

V Olomouci 29. března 2017

Zápis o konání obhajoby disertační práce ve studijním programu Patologická anatomie a soudní lékařství

MUDr. Daniela Kurfürsková, lékařka, odborná asistentka Ústavu klinické a molekulární patologie LF UP, studentka kombinované formy doktorského studijního programu *Patologická anatomie a soudní lékařství* LF UP v Olomouci.

Téma disertační práce: „Význam vybraných proteinů v klinicko-patologickém hodnocení karcinomu prostaty.“

Obhajoba se konala v Olomouci 29. března 2017 v 10.00 hodin.

Komise:

předseda: prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc. ✓

místopředseda: prof. MUDr. Jiří Ehrmann, Ph.D. ✓

členové: doc. MUDr. Svetlana Brychtová, Ph.D. ✓

prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D. *MLUVENÍ*

MUDr. Kamil Belej, Ph.D. ✓

Oponenti:

doc. MUDr. Svetlana Brychtová, Ph.D. ✓
Ústav klinické a molekulární patologie LF UP a FNOL

MUDr. Kamil Belej, Ph.D. ✓
Chirurgické oddělení Nemocnice na Homolce v Praze

Školitel:

prof. MUDr. Jiří Bártek, CSc. ✓

Předsedající přednesl stručnou charakteristiku uchazeče, hodnocení školitele. Poté uchazeč vyložil podstatný obsah své disertace. Oponenti přednesli své posudky. Uchazeč odpověděl na připomínky a dotazy oponentů. Ve vědecké rozpravě vystoupili: viz příloha – zápis o diskusi.

Hlasování se účastnilo 4 členů komise. Kladně hlasovalo 4 členů, záporně 0 členů, neplatných lístků bylo odevzdáno 0

Usnesení:

Přítomní členové komise tajným hlasováním rozhodli, že **MUDr. Daniela Kurfürstová** obhájila disertační práci a doporučili udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

.....
prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc.
předseda komise

Zpráva o veřejné rozpravě obhajoby disertační práce

1. Prof. MUDr. J. Ehrmann, PhD. : Mění se imunohistochemické profily NQO1 u metastatických lézí oproti primárnímu karcinomu prostaty?

Odpověď: Ložiskové výpadky exprese NQO1 a jiných nádorových supresorů mohou přispět k vyšší progresi nádorových buněk v těchto partiích. Vzhledem k tomu, že máme jen minimum případů, u kterých máme k dispozici i metastázy v lymfatických uzlinách, toto porovnávání jsme neprováděli.

MUDr. K. Belej, PhD.: Pacienti s pokročilým karcinomem jsou operováni výjimečně. I lymfadenektomie se provádí minimálně a v současnosti se od ní ustupuje.

2. Prof. MUDr. Z. Kolář, CSc.: Pozorovala jste změny v imunoreaktivitě u různě fixovaných tkání. Jaké mechanismy to mohou vysvětlit?

Odpověď: Působením fixační látky může docházet ke změnám v konformaci jednotlivých proteinů. Dále fixace formalínem vytváří v tkáni prostorovou síť, která může bránit navázání protilátek při imunohistochemickém barvení. I přefixováním tkáně může docházet k poškození.

3. Prof. MUDr. J. Ehrmann, PhD.: Jsou nějaké pozitivní prognostické znaky u karcinomu prostaty, které by umožnily pouze aktivní sledování pacientů?

V současné době je jediným spolehlivým diagnostickým znakem proliferační marker Ki67.

MUDr. K. Belej, PhD.: V klinické praxi jde také o sledování pacienta, opakované vyšetřování PSA, opakované biopsie prostaty, které často dávají rozdílné výsledky vzhledem k multifokální přítomnosti karcinomu a jeho velikosti.

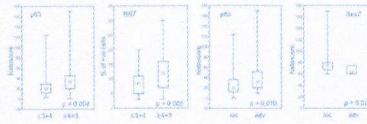
4. Prof. Z. Kolář, CSc.: p53 má nízkou frekvenci u karcinomu prostaty. Jaká byla proporce mutovaných v této studii?

Vzhledem k obvyklé rezistenci mutovaného p53 vůči degradaci, jsme považovali daný vzorek jako mutovaný při pozitivitě 20% nádorových buněk a více. Frekvence těchto nádorů byla mezi 10-20%.

Prof. MUDr. J. Bártek, CSc.: Nízká frekvence mutovaného p53 u karcinomu prostaty pravděpodobně souvisí s relativně častou ztrátou NKX3.1, který aktivuje ATM, což je robustní kináza zapojená do aktivace oprav poškozené DNA, včetně aktivace p53. Při ztrátě funkce p53 nebo NKX3.1 je pak buňka „slepá“ k poškození DNA a může docházet k další proliferaci a akumulaci nových mutací.

ODPOVĚDI NA OTÁZKY OPONENTŮ

- Z vyšetřených proteinů byla patrná souvislost s Gleasonovým skóre či stadiem nádorového onemocnění (pT2 vs pT3-4) u p53, Ki67 a Rev7.



OPONENT: MUDr. KAMIL BELEJ, Ph.D., FEBU, MBA

JAKÝ JE DLE SOUČASNÝCH POZNATKŮ DIAGNOSTICKÝ A PROGNOSTICKÝ VÝZNAM IMUNOHISTOCHEMICKÉHO VYŠETŘENÍ ENZYMU NQO1 A GENETICKÉHO VYŠETŘENÍ JEHO VARIANTY C609T?

NQO1 – suspektní nádorový supresor, jeho ztráta může umožnit nádorovou progresi (potlačení NQO1 exprese podpořilo prozářetivou signalizaci a nádorový růst nezávislý na androgenech (Thapa D. et al., 2014))

V roce 2014 byla publikována metaanalýza, popisující NQO1 C609T jako možný rizikový faktor pro vznik Pca u Asiatů, u bělošské populace toto potvrzeno nebylo (Zhang Q., 2014).

N	NQO1 genotype (n=388/565)			Allele frequency	
	Pro347Pro	Pro347Ser	Ser347Ser	Wild type	Variant allele
	609 CC	609 CT	609 TT	C	T
Prostate cancer	171	119 (68.7%)	36 (20.7%)	1 (0.4%)	65 (33.7%)
Benign disease	139	165 (88.5%)	14 (7.7%)	10 (2.64%)	21 (17.4%)
Total	310	284 (91.4%)	50 (16.4%)	11 (3.04%)	86 (28.2%)

OPONENT: Doc. MUDr. SVĚTLANA BRYCHTOVÁ, Ph.D.

JAKÝ JE VÝZNAM FOKÁLNÍCH DEFEKTŮ EXPRESE NĚKTERÝCH PROTEINŮ (P16, NQO1, 53BP1, JMJD1C A REV7)?

p16 a NQO1 jsou nádorové supresory – jejich ložisková ztráta může souviset s agresivnějším chováním nádorových buněk v různých částech nádoru.

53BP1, JMJD1C a Rev7 – jejich parciální ztráta či úplný výpadek barvení, který jsme ale nepozorovali, může znamenat, že léčba inhibitory PARP může být neúčinná.

OPONENT: MUDr. KAMIL BELEJ, Ph.D., FEBU, MBA

SOUČASNÉ KLINICKÉ A ZÁKLADNÍ PATOLOGICKÉ PROGNOSTICKÉ FAKTORY U KARCINOMU PROSTATY A ODLIŠENÍ OD BENIGNÍ TKÁNĚ NEJSOU PŘESNÉ. ŽÁDÁM DOKTORANDKU O KRÁTKÉ SHRNUTÍ ZÍSKANÝCH VÝSLEDKŮ Z HLEDISKA ROZŠÍŘENÍ SPEKTRA JIŽ POUŽÍVANÝCH PARAMETRŮ, TZN. POUŽITÍ ZKOUMANÝCH UKAZATELŮ V KAŽDODENNÍ PRAXI.

OPONENT: MUDr. KAMIL BELEJ, Ph.D., FEBU, MBA

V PRÁCI JE UVEDENO, ŽE U KARCINOMU PROSTATY A TESTIKULÁRNÍCH NÁDORŮ JE VELMI MÁLO AKTIVNÍ PROTINÁDOROVÁ BARIÉRA DDR. JAK LZE VYSVĚTLIT TENTO JEV U NÁDORŮ S TAK VELMI ODLÍŠNOU PROLIFERAČNÍ AKTIVITOU?

Testikulární nádory vychází z germinálních buněk, které musí mít striktní kontrolu integrity DNA, aby nedocházelo k přenosu mutací na další generace. Případné poškození DNA musí být buď ihned opraveno nebo buňka musí být odstraněna. S tím souvisí velmi nízká frekvence mutovaného p53 u těchto nádorů, a také jejich velmi dobrá odpověď na léčbu pomocí platinových derivátů nebo radioterapii. (Bartkova J. et al., 2007; Bartkova J. et al. 2014)

OPONENT: Doc. MUDr. SVĚTLANA BRYCHTOVÁ, Ph.D.

BYLA ZJIŠTĚNA KORELACE MEZI PSA, VĚKEM PACIENTŮ, GLEASONOVÝM SKÓREM A PROLIFERAČNÍM INDEXEM KI67 KROMĚ CYKLINU D1 TAKÉ U JINÝCH PROTEINŮ?

- Významná korelace (Spearmanův koeficient $R_s > 0,3$) byla patrná pouze u cyklinu D1 a PSA.

- Ki67 – význam prognostický. V roce 2013 vyšel přehledový článek, ze kterého plyne i význam Ki67 jako znaku prediktivního u punkčních biopsií prostaty (Kachroo N., 2013)
- Proteiny Rb dráhy (p16, cyklin D1, Rb) – možné prediktivní a prognostické faktory progresu Pca a odpovědi na terapii (Aparicio A. et al., 2011)
- Přítomnost fúzního genu TMPRSS2-ERG nebo ztráta PTEN (případně i ztráta cyklinu D1 a NKX3.1) mohou být prediktory úspěšné léčby inhibitory PARP. Ztráta Rev7, 53BP1 nebo JMJD1C může vést k rezistenci na inhibitory PARP.