



UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Děkanát, Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc

V Olomouci 5. září 2018

Zápis o konání obhajoby disertační práce v oboru Lékařská biologie

Mgr. Alena Burdová, odborná pracovnice ve zdravotnictví, Laboratoře Agel, a.s. Nový Jičín, studentka kombinované formy doktorského studijního programu *Lékařská biologie* na LF UP v Olomouci.

Téma práce: „**Stanovení fúzního genu TMPRSS2-ERG u nádoru prostaty, jeho význam a souvislosti s dalšími sledovanými faktory**“

Obhajoba se konala v Olomouci dne 5. září 2018 v 10:00 hod.

Komise:

předseda: doc. RNDr. Vladimír Divoký, Ph.D. ✓

místopředseda: prof. MUDr. Mgr. Milan Raška, Ph.D. ✓

členové: prof. Mgr. Martin Modrianský, Ph.D. ✓

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc. ✓

MUDr. Michal Grepl, Ph.D. ✓

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc. OMLUŽEN ✓

Oponenti: doc. MUDr. Jana Dvořáčková, Ph.D., MIAC OMLUŽEN ✓
Ústav patologie LF OU v Ostravě

MUDr. Michal Grepl, Ph.D. ✓

Urologické oddělení Krajské nemocnice T. Bati ve Zlíně

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

Předseda komise přednesl stručnou charakteristiku uchazeče, hodnocení školitele a vedoucího školicího pracoviště. 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 účastnilo⁵ členů komise. Kladně hlasovalo⁵ členů, záporně⁰ členů, neplatných lístků bylo odevzdáno⁰ ..

Usnesení:

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

.....
doc. RNDr. Vladimír Divoký, Ph.D.
předseda komise

OBHAJOBA DISERTAČNÍ PRÁCE – Stanovení fúzního genu TMPRSS2-ERG u nádoru prostaty, jeho význam a souvislosti s dalšími sledovanými faktory.

Mgr. Alena Burdová
Středa 5. září 2018

DOTAZY A ODPOVĚDI OPONENTŮ:

MUDr. Michal Grepl, Ph. D.

Otázka 1.

Podle jakých parametrů bylo u pacientů z Nemocnice Nový Jičín definováno „biochemické selhání-relaps“? Podstoupili všichni pacienti s pooperačním nárůstem PSA v souboru androgen-deprivační terapii?

Biochemické selhání bylo definováno na základě zvýšené hodnoty PSA po prostatektomii (PSADT - PSA doubling time). V rámci našeho souboru pacientů se jednalo o 14 pacientů, z nichž 11 podstoupilo androgen-deprivační terapii a tři podstoupili salvage radioterapii. Tato skupina pacientů byla v grafu označena jako ADT (Androgen Deprivation Therapy), ale přesnější by bylo označení „ADT a/nebo salvage radioterapie“.

Otázka 2.

Dá se teoreticky spočítat, pokud by byl použit průkaz aberace genu jako indikační kritérium nasazení adjuvantní hormon-deprivační terapie místo PSA, kolik pacientů by uniklo „zbytečné“ léčbě a naopak kolik by podstoupilo léčbu zbytečně? Případně najít kombinaci hodnoty PSA a průkazu aberace genu ke zefektivnění indikace léčby?

Z celkového počtu 55 pacientů, byla FISH pozitivní u 22 pacientů. V rámci skupiny s biochemickým relapsem bylo 11/14 (79 %) pacientů s pozitivním výsledkem FISH (delece nebo přestavba). Ve skupině bez relapsu bylo 11/41 (27 %) pacientů s pozitivním výsledkem FISH (delece nebo přestavba).

Pokud by byl použit **pozitivní výsledek FISH pro androgen-deprivační terapii (a/nebo salvage radioterapii)**, tak zbytečně by podstoupilo léčbu 50 % (11/22) případů. Z našeho souboru nelze určit procento pacientů ušetřených zbytečné léčby, protože se nejednalo o prospektivní klinickou studii, ve které by byli pacienti se srovnatelnými vstupními parametry randomizováni pro placebo a pro androgen-deprivační terapii.

Z našeho souboru rovněž nelze určit procento zbytečné léčby pro **kombinaci biochemického relapsu a výsledku FISH**, protože všichni s biochemickým relapsem obdrželi ADT a/nebo salvage radioterapii. V této skupině však bylo 79 % pacientů s pozitivním výsledkem FISH (11/14), přičemž v rámci celého souboru jich bylo pouze 40 % (22/55). Navíc všichni zemřelí pacienti z důvodu progresu nádorového onemocnění měli pozitivní výsledek FISH. Naše výsledky tedy podporují oprávněnost agresivnější terapie pro nádory s pozitivním výsledkem FISH.

Otázka 1.

V textu práce je uvedeno, cituji:“ Díky své specifitě však může detekce *TMPRSS2-ERG* fúze sloužit jako rychlá a neinvazivní metoda pro potvrzení diagnózy CaP“. **Chtěla bych se autorky zeptat, zda zná algoritmus histologického vyšetření karcinomu prostaty a jestli si je vědoma, že existují podstatně prozaičtější způsoby potvrzení diagnózy karcinomu prostaty, než v textu uvádí.**

Pro diagnózu karcinomu prostaty je samozřejmě určující histologické vyšetření tkáně, případně doplněné o imunohistochemickou detekci vybraných proteinů, např. AMACR (zvýšená exprese v CaP) nebo p63 (typický pro bazální buňky, které jsou přítomné u BPH, avšak u CaP chybí). Po citované větě následoval odkaz na publikaci Yao et al. 2014, kde jsou diskutovány různé přístupy detekce této genové fúze v rámci neinvazivních přístupů. Stanovení *TMPRSS2-ERG* fúzního genu v moči nebo séru může být důležitým indikačním kritériem pro biopsii prostaty u pacientů s mírně zvýšenou hladinou PSA (4-10 ng/ml).

Yao, Y., et al., *Evaluation of the TMPRSS2:ERG fusion for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis*. Tumour Biol, 2014. **35**(3): p. 2157-66.

Otázka 2.

Zaujala mne informace v kapitole exprese CD 3 a CD 204 kde je popsáno, že cituji: „Není jasné, do jaké míry mohou být tyto výsledky ovlivněny „chybou malých čísel“, nebo zda znamenají, že schopnost CD3+ T lymfocytů infiltrovat maligně transformované léze se děje mechanismem nezávislým na existenci fúzního genu. Z našich výsledků tedy nelze určit, jaké kvalitativní změny ve složení T lymfocytárních subpopulací se v nádoru odehrávají a zda tyto změny mají promoční nebo inhibiční vliv na nádor.“ **Hodláte se ve výzkumu exprese zánětlivých markerů v souvislosti s fúzním genem *TMPRSS2-ERG* dále věnovat?**

Ano, výzkumem exprese zánětlivých markerů v souvislosti s fúzním genem se budeme dále věnovat. Tato oblast je mimo jiné předmětem disertační práce MUDr. Patrika Rulíška, který již nyní doplňuje další parametry (např. CD163, CD4 a 8, TLR3 a 4) u obou souborů pacientů.

DOTAZY A ODPOVĚDI V RÁMCI DISKUZE:

Prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.

Otázka 1.

Vyskytuje se fúze *TMPRSS2-ERG* i u jiných nádorů než je karcinom prostaty?

Ne, *TMPRSS2-ERG* genová fúze je specifická pro nádor prostaty.

Otázka 2.

Byla tato fúze nalezena i v germinálních liniích?

Tato genová fúze nebyla nalezena v germinálních liniích.

doc. RNDr. Vladimír Divoký, Ph.D.

Otázka: Existují u karcinomu prostaty i jiné fúze než *TMPRSS2-ERG*?

Ano, byly detekovány i genové fúze genu *TMPRSS2* s ostatními členy ETS rodiny transkripčních faktorů, jako jsou: *ETV1*, *ETV4* a *ETV5*.

prof. MUDr. Mgr. Milan Raška, Ph.D.

Otázka 1. Proč je fúze *TMPRSS2-ERG* specifická pro prostatu?

Androgenový receptor (AR) reguluje expresi *TMPRSS2* genu. Androgenová signalizace přispívá k fúzi těchto dvou genů – dochází ke kolokalizaci androgenového receptoru s topoizomerázou 2 B (TOP2B).

Otázka 2. Uvedla jste dva znaky imunitních buněk. Pro jaké buňky jsou tyto znaky typické a jaké může být další členění daných buněk?

CD3+ znak je obecný znak T lymfocytů, pro jejichž další rozlišení je možné použít znaky CD4+ a CD8+ charakterizující T_H-buňky a T_C-buňky (pomocné a cytotoxické buňky).

Prof. Mgr. Martin Modrianský, Ph.D.

1. Proč byly hodnoceny soubory z Olomouce a Nového Jičína odděleně?

Hodnocení obou podsouborů (vzorky z pracoviště v Olomouci, vzorky z pracoviště v Novém Jičíně) bylo provedeno odděleně v důsledku rozdílné dostupnosti porovnávaných parametrů.

2. Není mi jasný popis skupiny pacientů "negativní FISH".

Negativní FISH – u těchto vzorků nebyla detekována chromozomová aberace v rámci sledovaného lokusu 21q22.

3. Jaký je váš názor na provádění klinických studií a zařazení některých pacientů do ramene s placebem?

Odpověď na tuto otázku není jednoznačná. Je nutno zvážit oprávněnost prováděné klinické studie a zhodnotit míru rizika pro pacienty a mírou přínosu takového studie.