



**Urologická klinika LF UK a FN v Plzni**  
přednosta: prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D. MBA  
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

tel. 377402225, e-mail [horam@fnplzen.cz](mailto:horam@fnplzen.cz)  
sekretariát tel. 377402745, fax 377402171

## **Oponentský posudek na doktorandskou práci**

MUDr. Matúše Chocholatého, FEBU, FECSM

### **Molekulární mechanismy karcinogeneze u karcinomu ledviny**

#### **Výběr tématu**

Autor si k vypracování doktorandské práce vybral velmi aktuální téma. Molekulární mechanismy karcinogeneze u karcinomu ledviny jsou v posledních letech hojně studovány, jak u lokalizovaného, lokálně pokročilého, tak metastatického onemocnění. I přes mnohé publikace zůstává přesný mechanismus karcinogeneze nejasný. Produkty pokročilé glykace (advanced glycation end products, AGE) a jejich receptor (RAGE resp. izoforma sRAGE) jsou zkoumány napříč různými obory v souvislosti s imunitní odpovědí. Recentní meta – analýza poukázala na potencionální kauzální vztah mezi cirkulující sRAGE a četnými karcinomy (př.: karcinom prsu či pankreatu). Dokonce by sRAGE mohla být používána jako biomarker v diagnostice či progresi onemocnění.

V diagnostice či pooperačním sledování karcinomu ledviny dosud nebyl ustanoven ideální biomarker. Autoři si vybrali potencionálně slibnou molekulu RAGE resp. sRAGE, geneticky analyzovali polymorfismy RAGE a glyoxalázy I (GLO I), sledovali hodnotu a dynamiku sRAGE u lokalizovaného světlobuněčného karcinomu.

Téma práce je chvályhodné nejen vzhledem k celosvětově nejvyšší incidenci nádorů ledvin v České republice, ale i k absenci potencionálního nádorového biomarkeru v diagnostice a v průběhu pooperačního sledování.

#### **Odborné zpracování**



**Urologická klinika LF UK a FN v Plzni**  
přednosta: prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D. MBA  
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

tel. 377402225, e-mail [horam@fnplzen.cz](mailto:horam@fnplzen.cz)  
sekretariát tel. 377402745, fax 377402171

Práce je koncipována jako standardní disertační práce čítající 80 stran. Autor se po úvodu do problematiky věnuje epidemiologii nádorů ledvin a nejčastěji zkoumaným biomarkerům karcinomu ledviny, a dále se obsáhle věnuje receptoru produktů pokročilé glykace (RAGE resp. izoforma sRAGE) a glyoxaláze I (GLO I). V procesu karcinogeneze má RAGE významnou roli, což bylo potvrzeno na studiích týkajících se karcinomů pankreatu, hepatocelulárního, kolorektálního, prsu, žaludku, plic, prostaty a ostatních urologických malignit.

V další části se autor věnuje hypotéze a cílům práce a především z doktorandského hlediska nejdůležitější problematice, tj. prezentace vlastních výsledků, které se týkají genetické analýzy polymorfizmů RAGE a GLO I a stanovení hladin a dynamiky sRAGE. Soubor pacientů je považován za dostatečně velký ke statistickému zpracování a výpočtu statisticky signifikantních parametrů. Metodika práce (laboratorní a genetická analýza) byla stanovena adekvátním způsobem. V rámci hodnocení byly sledovány všechny parametry obvykle stanovené v literatuře. Výsledky jsou prezentovány přehledným způsobem a jsou vhodně doplněny přehlednými grafy a tabulkami. Výsledky nicméně nepotvrdily autorovu hypotézu, že hladina sRAGE závisí na polymorfismu genu RAGE G825. Bohužel ani předoperační hodnota sRAGE se nejeví jako potencionální biomarker u karcinomu ledviny ani jako prediktor prognózy.

Hlavním přínosem byla demonstrace souvislosti mezi E111A GLO I SNP a rizikem světlobuněčného karcinomu ledviny a spojitost mezi polymorfizmem RAGE a agresivitou světlobuněčného karcinomu ledviny.

### **Formální zpracování**

Práce je po formální stránce velmi kvalitně zpracována. Je rozdělena do přehledných kapitol. Text je z gramatického hlediska téměř bezchybný, občas jsou v textu drobná česko- slovenské spojení.



**Urologická klinika LF UK a FN v Plzni**  
přednosta: prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D. MBA  
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

---

tel. 377402225, e-mail [horam@fnplzen.cz](mailto:horam@fnplzen.cz)  
sekretariát tel. 377402745, fax 377402171

---

### **Otázky a komentář**

1. Jak si vysvětlujete pooperační elevaci hladin sRAGE u pacientů s lokalizovaným světlobuněčným renálním karcinomem bez relapsu onemocnění?
2. Zajímalo by mě teoretické vysvětlení proč nebyl signifikantní rozdíl předoperačních hodnot sRAGE (jež má cytoprotektivní účinek) u nemocných s lokalizovaným renálním nádorem s či bez relapsu a s metastatickým renálním nádorem?

### **Závěr a doporučení**

Doktorandská práce je po vědecké stránce velmi kvalitní a svědčí o vědeckovýzkumných kvalitách a zkušenostech autora. Doporučuji práci jednoznačně přijmout k obhajobě.

**V Plzni dne 19.8.2016**

**as. MUDr. Viktor Eret, Ph.D.**