

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Název rigorózní práce **Somatotropní adenomy hypofýzy u pacientů s akromegalií – stanovení míry exprese proteinů s potenciálním vlivem na terapeutickou odpověď**

Uchazeč **RNDr. Mgr. Lenka Krbalová**

Oponent **pplk. doc. MUDr. Jaroslav Pejchal, Ph.D. et Ph.D.**

### **Posudek oponenta rigorózní práce**

Předložená rigorózní práce je prací vycházející z rozsáhlejší patologické studie provedené školitelem studentky a prezentované v jeho disertační práci. Výsledky předložené práce byly rovněž publikovány v článku v časopise s IF (5.295). Experimentální výsledky proto prošly náročnou oponenturou a vykazují kvalitní úroveň ve světovém kontextu.

Vlastní rigorózní práce má 63 stran (včetně literatury) přehledně strukturovaných do 8 kapitol. Těmi jsou krátký úvod, ve kterém autorka představuje svoji práci, následuje přehledné stanovení cílů a teoretická část (v rozsahu 23 stran), která pojednává o struktuře a funkci hypofýzy, chorobách hypofýzy, zejména pak akromegalii a její léčbě. V experimentální části jsou představeny materiál a metody (7 stran), výsledky (12 stran), diskuze (5 stran), je uveden závěr shrnující dosažení cílů (1 strana) a následuje seznam literatury pokrývající 72 citací. Práce je psaná srozumitelně s minimem překlepů či gramatických chyb. Zvolené metody jsou adekvátní stanoveným cílům. Práce poukazuje na význam míry exprese SSTR2 v tumoru, jakožto nejvýznamnějšího faktoru predikujícího léčebnou odpověď, což koreluje s výsledky obdobných již publikovaných studií. Na druhou stranu v závislosti na typu nádoru může v predikci terapeutické odpovědi dále napomoci i míra exprese SSTR5 a E-cadherinu.

Závěrem lze konstatovat, že předložená rigorózní práce je zaměřená na aktuální téma, jehož řešení může přispět k efektivnější léčbě pacientů s akromegalií. Práce dokumentuje vědecký přínos v dané oblasti, a proto ji doporučuji přijmout jako podklad k obhajobě.

K předložené práci bych chtěl ale vyjádřit připomínky, které jsou přiloženy v příloze.

Dotazy k obhajované rigorózní práci:

1. Práce se stran receptorů pro somatostatin a jeho analogy zaměřila na SSTR1, 2, 3 a 5. Proč se práce nehodnotila i míru exprese SSTR4? Jakou roli tento receptor sehrává u adenomů hypofýzy?
2. V kapitolách 5.7, 5.8 a 5.9 je řešení pacienti se slabou a silnou terapeutickou odpovědí. Byla terapie obou skupin srovnatelná? Bylo provedeno její statistické zhodnocení?

V Hradci Králové, dne 14. 6. 2023

-----  
Podpis oponenta rigorózní práce

## Příloha

oponentského posudku na rigorózní práci

**RNDr. Mgr. Lenky Krbalové**

předložené pod názvem:

**„Somatotropní adenomy hypofýzy u pacientů s akromegalií – stanovení míry exprese proteinů s potenciálním vlivem na terapeutickou odpověď“**

### Připomínky k předložené práci:

1. Zkratky je dobré definovat při prvním zavedení a poté používat již jen zkratky, ne vždy je toto dodrženo (např. FNHK). Rovněž je dobré, aby zkratky v textu korelovaly s rejstříkem zkratek (např. JAK, STAT, hCS).
2. Na str. 14 autorka uvádí, že „Neurohypofýza je zodpovědná za sekreci dvou hormonů, které jsou syntetizovány v jádrech hypothalamu a do neurohypofýzy dopravovány portálním systémem“. Domnívám se, že toto tvrzení není pravdivé.
3. Na str. 15 autorka uvádí, že „statiny a liberiny ... řídí sekreci hormonů adenohipofýzy a neurohypofýzy. Toto tvrzení zcela platí pro adenohipofýzu, regulace sekrece v neurohypofýze je nicméně řízena přímo v hypothalamu.
4. Na str. 19 autorka uvádí, že "receptor pro IGF-1 se velmi podobá receptoru inzulinovému a pravděpodobně používá stejný intracelulární mechanismus". Interakce mezi IGF-1, inzulinem a jejich receptory je popsána a není nutné s pravděpodobností operovat (např. DOI: 10.1073/pnas.2019474118).
5. Kapitola Etiologie na str. 24 pojednává zevrubně o etiologii hypofyzárních adenomů, ale také komplikací choroby. Název kapitoly není adekvátní textu.
6. Na str. 25 autorka uvádí jako možnou komplikaci adenomů "zhoršení zraku". Přesněji se jedná o výpadky konkrétní části zorného pole.
7. Prevalence nádorů, uvedená na str. 25, hodně závisí na studii, ze které se vychází. Je lepší shrnout více studií dohromady a spíše uvádět rozsah, než jedno číslo.
8. Ačkoliv autorka uvádí, že práce byla schválena etickou komisí, v poslední době se k článkům přidávají již i konkrétní čísla rozhodnutí etických komisí. Tato číslo bych doporučoval přidat i do rigorózní práce.
9. Tabulku 2 na str. 37 by bylo možné doplnit i klony protilátek.
10. V kapitole 4.5 mi chybí informace o stupnici procentuálního zastoupení (předpokládám, že se postupovalo po 5 nebo 10 %). Rovněž by bylo vhodné doplnit informaci o tom, zdali byl hodnocen celý nádor nebo jen několik zorných polí.
11. V obrázku 9 str. 40 vykazuje B) střední pozitivita vyšší míru hnědého zabarvení než C) silná pozitivita. Domnívám se, že došlo k záměně obrázků. Rovněž v D) je v textu jako pozitivní kontrola uveden pankreat, ačkoliv se jedná o hypofýzu.
12. Výsledky jsou prezentovány jako průměr se směrodatnými odchylkami. Řada z nich, zejména těch, kde je průměr podstatně nižší než směrodatná odchylka, pravděpodobně nevykazovaly normální distribuci dat. Při statistickém hodnocení je

nutné nejprve zhodnotit distribuci dat, např. pomocí Shapiro-Wilkova nebo Kolmogorov-Smirnovova testu (ideálně obou) a poté aplikovat t-test (2 skupiny) nebo ANOVA (3 a více skupin), když je distribuce dat normální (tak, jak je to aplikováno v rigorózní práci) nebo např. Mann-Whitneyho test (2 skupiny) nebo např. Kruskal-Wallisův test (3 a více skupin). Pokud převažuje nenormální distribuce dat, je nutné používat neparametrické testy (2 poslední zmíněné) a výsledky prezentovat formou mediánů s mezikvartilovými rozptyly (IQR).

Navíc, pokud je testováno více skupin, je vhodné doplnit testování vhodným post-hoc testem (např. Tuckeyho test u ANOVA), aby se vědělo, mezi kterými skupinami jsou přesně jaké rozdíly. V popisu výsledků se pak nemusí operovat s tím, co kde je nejvyšší nebo nejnižší exprese, ale přímo říct, co se oproti čemu lišilo.

13. Zcela nechápu, proč byly nejprve ve výsledcích hodnoceny SGST vs non-SGST, načež teprve poté bylo hodnoceno, že mezi všemi kategoriemi non-SGST není statistický rozdíl. Logické seřazení výsledků v tomto nedává smysl.
14. Některé výsledky jsou prezentovány formou tabulek i grafů. Toto vnímám jako zbytečnou duplikaturu.
15. U tabulky 5, 6, 7, 8 a 9 došlo k přesunutí názvu tabulky do prvního pole tabulky. Názvy je nutné uvádět nad tabulkou.
16. V jednotlivých tabulkách mi chybí přesná velikost skupin, ze kterých byla data získána. Např. do závorky  $N = \dots$
17. Kapitola 5.10 souhrn výsledků pouze opakuje, co bylo ve výsledkové části již popsáno. Kapitola je zbytečnou duplikaturou.

Hradci Králové dne 14. 6. 2023

pplk. doc. MUDr. Jaroslav Pejchal, Ph.D. et Ph.D.

---

Katedra toxikologie a vojenské farmacie, FVZ UO